



Recomendações para o controle da Gripe A na suinocultura

Recommendations for the control of influenza A virus infection in pig production

Luizinho Caron¹ & Catia Klein¹

I. INTRODUÇÃO

II. ETIOLOGIA

III. GLICOPROTEÍNAS DA SUPERFÍCIE DO VÍRION

IV. TRANSMISSÃO DO VÍRUS DE INFLUENZA DE HUMANOS PARA SUÍNOS

V. SAÚDE PÚBLICA E O SIV

VI. PREVENÇÃO E CONTROLE

VII. CONCLUSÃO

VIII. REFERÊNCIAS

RESUMO

Esta revisão tem por objetivo abordar de forma direta aspectos históricos e atuais sobre o vírus da influenza suína (SIV), além de chamar a atenção para novos estudos que auxiliam a entender melhor a enfermidade. O vírus da influenza suína é um agente viral distribuído mundialmente e para o qual já foi demonstrada a presença de anticorpos e mesmo isolamento viral no Brasil. O SIV foi reconhecido pela primeira vez como moléstia durante a pandemia de influenza humana em 1918. Muitos estudos indicam que o vírus que infectou humanos na época era o mesmo que infectou os animais. No entanto, após a grande pandemia, a hemaglutinina (HA) humana teve uma evolução rápida, fato este não observado na HA do SIV. Isso resultou em um problema, pois, depois de algum tempo as pessoas mais jovens, que não haviam tido contato com essa HA, estavam completamente desprotegidas imunologicamente contra a HA do vírus de 1918, a qual deve ter circulado na população humana até 1976. No entanto, a HA do SIV permaneceu antigenicamente “congelada” na população suína. Para prevenção e controle da SIV, as melhores ferramentas disponíveis compreendem a implantação de boas medidas de biossegurança e o uso de vacinas para reduzir ou limitar a transmissão do vírus no campo.

Descritores: Vírus da Influenza Suína, Controle, Prevenção.

¹ Pesquisador: Sanidade/Virologia: Embrapa Suínos e Aves, Br 153, Km 110 – Caixa Postal 21, CEP:89700-000, Concórdia, SC, Brasil. Fone: +55 (49)3441-0400 e-mail: luizinho@cnpsa.embrapa.br – <http://www.cnpsa.embrapa.br>

ABSTRACT

The objective of this review was to analyze directly historical and current aspects related to Swine Influenza Virus (SIV), besides drawing attention to new studies that could help to understand the disease. Influenza virus is a viral agent present worldwide. In Brazil, antibodies against this virus have already been detected and the agent has been isolated. SIV was recognized for the first time as a disease during the human influenza pandemic that occurred in 1918. Several studies indicated that the virus that infected human beings at that time was the same infecting animals. However, after this great pandemic, human hemagglutinin (HA) presented a fast evolution, and this fact was not shown in HA of SIV. This resulted in a problem, as young people that did not have contact with this HA, after a period of time, were immunologically unprotected against HA of the 1918 virus, which probably circulated in the human population until 1976. However, HA of SIV remained antigenically "frozen" in the swine population. To prevent and control SIV, the better tools available are implementation of sound biosafety measures and the use of vaccines to decrease or limit the transmission of the virus in field conditions.

Key-words: Swine Influenza Virus, Control, Prevention.

I. INTRODUÇÃO

Até o último surto de influenza humana, que iniciou em abril de 2009, a influenza suína era uma enfermidade negligenciada não apenas pelas agências financiadoras de projetos de pesquisa, mas também pelas revistas indexadas, onde artigos sobre influenza suína eram publicados em revistas menos importantes [2]. Mesmo com histórico de grandes pandemias e a morte de milhões de pessoas, principalmente na grande pandemia de 1918 [18,19,23], pouca importância vinha sendo dada à influenza suína, mesmo sabendo da possibilidade da ocorrência da transmissão de vírus de suínos para o homem ou de seus genes para o homem [21]. Isso mudou radicalmente a partir de abril de 2009 quando um vírus da influenza com genes originários de aves, suínos e humanos surgiu na população no México, levando a Organização Mundial da Saúde (OMS) a emitir um alerta de pandemia e gerando expectativas com o temor de uma pandemia semelhante a 1918, a qual levou a óbito mais de 40 milhões de pessoas em todo o mundo [18].

O SIV causa uma enfermidade respiratória aguda com caráter explosivo nos rebanhos suínos, e a gravidade da doença varia de acordo com a cepa viral, idade do animal, e presença de infecções secundárias. Os sinais clínicos e lesões geralmente apresentam rápida regressão, mas podem ocorrer quadros de pneumonia fatal [7]. Os subtipos do vírus de influenza suína (SIV) circulantes nas populações suínas da América do Norte e da Europa (EU) hoje são o H1N1, H1N2 e o H3N2 [11,21]. Os surtos de SIV ocorrem no outono e inverno, geralmente iniciam com os primeiros frios intensos, principalmente na América do Norte e EU. Já nas áreas mais quentes a infecção pode ocorrer em qualquer época do ano [8].

Desde 1998 vem sendo isolado um vírus H3N2 que é um triplo recombinante que conta com genes provenientes do vírus da influenza humana, suína e de aves. Esse vírus tem sido associado não apenas com doença respiratória, mas também com abortos espontâneos e morte de matrizes (2%). Não foi confirmado, porém se os abortos eram apenas em consequência da febre ou se estavam associados à infecção viral [15,28].

No Brasil, foram observados casos de broncopneumonia em suínos de 1938 a 1943, onde ocorreu uma enfermidade compatível com aquela do SIV [5], porém, não foi possível 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 [3]. 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 [3]. No entanto, não foram realizados estudos com genética moleculares mais aprofundados, para determinar a natureza do isolado ou definir a qual subtipo pertencia esse vírus. Outra evidência importante da presença do SIV no rebanho suíno brasileiro, tanto do subtipo H1N1 como para o H3N2, é o trabalho publicado pela Embrapa Suínos e Aves [6], que encontrou uma prevalência de 16,7% de animais soro-positivos ou 50,9% das propriedades com pelo menos 1 animal positivo para o SIV H3N2/New Jersey/1976 e 2,2% dos animais testados ou 11,8% das propriedades [6].

A presente revisão tem por finalidade abordar de forma concisa e direta a influenza suína direcionando para estratégias para evitar a disseminação da enfermidade em suínos, bem como a infecção dos planteis.

II. ETIOLOGIA

A influenza suína é causada por um vírus da família *Orthomyxoviridae*. É um vírus envelopado e pleomórfico e que apresenta entre 80 a 120 nm de diâmetro na microscopia eletrônica [13]. O vírus da influenza possui como material genético RNA segmentado de fita simples e de sentido negativo, ou seja, seu RNA deve ser transcrito antes de servir como RNA mensageiro (mRNA). Apesar de serem vírus RNA, o vírus da influenza faz a síntese de RNA, transcrição e replicação no núcleo da célula, diferenciando-se assim dos demais vírus RNA [10].

Essa família de vírus possui quatro gêneros sendo eles os Influenza A, B e C e o gênero *Thogotovirus* que são vírus transmitidos por carrapatos e tem estrutura semelhante aos demais gêneros dessa família [7,10,13]. Os gêneros A e B possuem 8 segmentos de RNA, já o C possui apenas 7, estando desprovido do gene da Glicoproteína Neuraminidase. O vírus da influenza tipo A infecta diversas espécies de mamíferos como baleias, equinos, suínos, homem e as aves [13].

As aves aquáticas são seu reservatório natural, nas nelas podem ser encontrados praticamente todos os 16 subtipos de hemaglutinina (H1-H16) e os 9 subtipos de neuraminidase (N1-9) o que gera um potencial para 144 recombinações [7]. Já o vírus da influenza tipo B infecta apenas humanos e causa uma enfermidade respiratória leve. O vírus da influenza tipo C, além de infectar humanos, também já foi isolado de suínos [10].

III. GLICOPROTEÍNAS DA SUPERFÍCIE DO VÍRION

A glicoproteína hemaglutinina (HA) é um trímero fusiforme que tem afinidade por receptores sialosacarídeos que estão na superfície das células que recobrem as mucosas do trato respiratório superior dos seres humanos, para os quais os vírus humanos têm afinidade reconhecida com o ácido siálico (AS)-a-2,6-gal-sacarídeo terminal. Já os vírus aviários possuem afinidade para AS-a-2,3-gal. No entanto, os seres humanos também possuem esse tipo de receptor (AS-a-2,3-gal), que pode ser encontrado no trato respiratório inferior, mais precisamente nos pneumócitos tipo II dos alvéolos pulmonares [16]. Assim, além dos suínos, humanos e galinhas também podem servir como vaso de mixagem para o vírus da influenza [14,27]. A função da HA é se ligar ao receptor da célula e internalizar a partícula viral na célula hospedeira e é também responsável pela fusão da membrana celular e lançar o nucleocapsídeo no interior do citoplasma [26]. Essa proteína, além de ser a mais abundante na superfície do vírion, possui importantes determinantes antigênicos do vírus, uma eficiente neutralização por anticorpos dessa proteína é suficiente para impedir a inativação do vírus.

A neuraminidase (NA) é a outra glicoproteína presente no envelope viral, e apresenta uma forma tetramérica que lembra a de um cogumelo. A NA possui atividade de neuraminidase com um domínio enzimaticamente ativo, o qual se sugere ser o responsável pela remoção do ácido siálico das glicoproteínas e também possui determinantes antigênicos importantes. A função da NA apesar de não estar completamente esclarecida, seria remover moléculas de ácido siálico, de origem celular e viral do muco auxiliando o vírus a não se ligar a esses receptores e viajar através do muco para encontrar outra célula hospedeira ainda não infectada [26].

IV. TRANSMISSÃO DO VÍRUS DE INFLUENZA DE HUMANOS PARA SUÍNOS

Muitos relatos são encontrados na literatura sobre a presença de vírus da influenza humana em suínos. No entanto, poucos são os casos em que a enfermidade passou a ser transmitida entre os animais da própria espécie de maneira eficiente [1,18,23].

A primeira epidemia de influenza suína ocorreu concomitantemente à grande pandemia de influenza humana em 1918, conhecida como “gripe espanhola”, sendo que muito provavelmente o vírus não circulava em suínos antes de 1918, e provavelmente foi transmitido de pessoas para os animais [13,18,24]. Após esse episódio, surtos anuais passaram a acontecer, acometendo os suínos do norte e centro dos Estados Unidos da América (EUA) [13,24]. Shope & Francis [17] inocularam vírus influenza humano em suínos, o qual produzia uma enfermidade leve que era

agravada quando ao inóculo era adicionado "*Haemophilus Influenzae suis*", sugerindo uma ação sinérgica entre o agente viral e bacteriano. Também há fortes indícios de que a influenza não circulava em suínos antes de 1918 [19]. O vírus da influenza de 1918 foi reconstruído (1918/rec) [20] e mostrou ser altamente virulento para outras espécies como camundongos, furão, primatas e humanos, e foi capaz de causar doença leve em suínos. Neste caso os suínos inoculados com vírus de 1918/rec apresentaram lesões histológicas mais extensas e que ocorreram até 20 dias após a inoculação, diferente do observado no vírus suíno 1930/rec [24].

Além desses, há outros episódios de transmissão de influenza humana que infectou suínos por volta de 1970. Após isso, esse vírus foi relatado em vários países da Europa, inclusive tempos após o vírus ter desaparecido da população humana, em 1985 [1]. Na América do Norte, onde o vírus da Influenza H1N1 era endêmico, raramente era encontrado esse vírus, passando a ser mais frequente seu isolamento a partir de 1994, refletindo um padrão epidemiológico distinto entre os subtipos H1N1 e H3N2 [1]. O vírus humano H1N1 pode infectar suíno e a transmissão de suíno para suíno foi demonstrada experimentalmente, porém isso não tem ocorrido em condições de campo. Estudos sorológicos sugerem que haja prevalência de H1N1 humano o qual é transmitido com frequência para suínos e são ocasionalmente isolados desses animais, porém o vírus parece não se manter na população suína de forma independente [1]. Também há evidências da ocorrência de *antigenic drift* nesse SIV H3N2 que circula na Europa entre suínos, porém a ocorrência de *antigenic drift* era muito menor se comparada ao *antigenic drift* do vírus da Influenza humana H3N2 "*evolutionary stasis*" [15], o que é corroborado por um estudo recente em que se demonstrou o alto grau de conservação genética da HA1 do vírus influenza pandêmico de 2009, sugerindo que a HA1 do vírus permaneceu "antigenicamente congelada" ou conservada na espécie suína quando comparada com a HA1 do vírus influenza da grande pandemia de 1918 [12]. Mas a introdução do subtipo humano de influenza H3N2 permitiu o surgimento de vírus recombinantes na população suína da América do Norte que hoje circulam naqueles animais [15].

V. SAÚDE PÚBLICA E O SIV

A grande maioria dos casos de contaminação de pessoas pelo vírus da influenza suína (SIV) tem sido de indivíduos em contato direto com suínos. Estudos na EU e Estados Unidos demonstraram que a probabilidade de se infectar com SIV é maior em pessoas que tem contato direto com esses animais. Outro estudo, demonstrou a probabilidade estatística maior de suinocultores ou membros da sua família, desde que, entrem numa baia pelo menos 4 vezes por semana, de serem soropositivos para SIV [15].

Um dos eventos mais marcantes na história cronológica da SIV como zoonose aconteceu em janeiro de 1976, com o isolamento do vírus influenza A/NJ/8/76(H1N1), estreitamente relacionado ao vírus isolado de militares americanos no *Fort Dix*, em New Jersey [1,4]. Um militar morreu e centenas foram acometidos clinicamente pela enfermidade. Em virtude de especulações e da preocupação de que o vírus pudesse levar a uma nova pandemia como a de 1918, foi iniciado um programa nacional para vacinar humanos contra o vírus A/NJ/8/76(H1N1 e instituído um programa de vigilância epidemiológica implementado para investigar os suínos e seus contatos [1,4]. Apesar disso, não foi possível concluir que tenha ocorrido evidência irrefutável de zoonose no caso de *Fort Dix*, mesmo sendo possível que tenha havido o envolvimento de suínos no episódio [1].

Em novembro de 1976, em Wisconsin, foi encontrada uma granja de suínos com sinais clínicos compatíveis com influenza por três dias e o tratador apresentava sintomas leves de gripe. Nessa oportunidade, foi isolado SIV dos suínos e um vírus idêntico foi isolado do tratador. Duas semanas após foi isolado novamente o SIV de suínos de uma granja a 100 Km de distância e de um jovem de 14 anos que cuidava dos animais [4]. O mesmo autor também revisa três casos de morte, sendo uma criança imunodeficiente, um rapaz que cuidava de suínos, uma mulher grávida que morreu de pneumonia viral aguda após ir a uma feira de animais e um rapaz de 27 anos que trabalhava com animais e morreu de doença respiratória aguda, além de um caso em que dois indivíduos tiveram uma enfermidade leve após inocular suínos com H1N1 suíno, vírus este que foi isolado de todos os pacientes supracitados. Dois casos de H3N2 também foram relatados em crianças na EU em 1994 [9].

Em 1988 é relatada influenza numa mulher de 32 anos grávida de 36 semanas que após ter ido a uma feira de suínos, sendo que os mesmos apresentavam sinais clínicos de SIV, foi hospitalizada com pneumonia vindo a óbito 8 dias após. Três das enfermeiras que tiveram contato com a paciente desenvolveram sinais clínicos de

influenza. Testes sorológicos em expositores de 9 a 19 anos resultaram em 76% de positivos para SIV HI com título maiores do que 1:20 [25].

Em 2007 foi registrado um caso de transmissão de um SIV H1N1, identificado como sendo um recombinante triplo que infectou pessoas e suínos em uma feira de suínos em Ohio, EUA. O SIV foi identificado como A/sw/OH511445/2007, este vírus não apresentava reação antigênica cruzada contra os vírus H1N1, encontrados nos Estados Unidos da América [21]. Em estudos de transmissibilidade em suínos o vírus foi transmitido com eficiência e produziu sinais clínicos clássicos de SIV [21].

Também foi demonstrado que linhagens antigas de vírus humano H3N2 podem ser mantidas circulando em suínos além do seu tempo de circulação ativa em humanos [1,15]. Uma re-introdução subsequente desse vírus na população humana seria preocupante, especialmente para crianças, porque elas não tiveram contato com esse vírus previamente [15]. Sendo essa preocupação do autor confirmada recentemente pela pandemia de A/H1N1 de 2009, cuja HA é antigenicamente semelhante a HA isolada em Fort Dix ou a HA do vírus da grande pandemia de 1918, que continuou a circular em suínos sem apresentar grandes alterações antigênicas [12].

VI. PREVENÇÃO E CONTROLE

Medidas gerais de biossegurança na produção comercial ou familiar de suínos devem atender a requisitos básicos, como alojar os animais em locais ou instalações sem que haja contato de suínos com outros animais, a água de bebida dos suínos deve ser de fonte limpa e que não permita o acesso de animais domésticos ou selvagens, além de cloração da mesma com 1 a 3 ppm de cloro [5]. Não deve ser permitido o acesso de visitantes às criações, a menos que seja imprescindível e de preferência apenas pessoas que estejam envolvidas com a produção. Médicos Veterinários, técnicos, extensionistas e pessoas encarregadas do transporte dos animais devem pelo menos trocar de calçado, usar gorro descartável e jaleco da granja antes de entrar nas instalações de suínos, além de lavar e desinfetar as mãos com solução desinfetante. O ideal seria que fosse tomado banho e trocada a roupa antes e após a entrada nas instalações [5]. Outra medida efetiva, não apenas contra SIV, é a quarentena dos animais de reposição numa instalação exterior ao plantel de destino.

Além disso, deve-se ter atenção especial para pessoas com doença respiratória semelhantes à influenza humana, essas não devem entrar em contato com suínos pelo período de uma semana após o término dos sinais clínicos. Quando isso não for possível, o indivíduo deverá usar máscara e desinfetar bem as mãos após tomar banho e trocar de roupa [5]. Na suspeita de SIV no rebanho, como essa é uma doença auto-limitante e de rápida recuperação, a propriedade deve ficar fechada sem entrada ou saída de animais por pelo menos sete dias após o término dos sinais clínicos.

Recomenda-se que todas as pessoas envolvidas com a produção e abate de suínos tomem a vacina anual contra a gripe humana [5,29]. A vacinação dos suínos é uma ferramenta importante no combate a SIV. Assim, em alguns países onde a doença é rotineiramente diagnosticada e está envolvida com o complexo de enfermidades respiratórias dos suínos, existem vacinas inativadas com adjuvantes empregados para melhorar a resposta imune do animal.

Na EU e EUA estas vacinas são produzidas com os subtipos mais prevalentes na população de cada país ou, no caso da EU, de toda a região, pois há diferenças significativas nos sorotipos predominantes [15].

O programa de vacinação contra o SIV é realizado mediante a primovacinação seguido da revacinação de 2 a 4 semanas, após a primeira dose. Depois são feitos boosters semestrais para a manutenção dos títulos neutralizantes [15]. Um estudo feito com o vírus pandêmico nos EUA demonstrou que suínos imunizados com uma vacina inativada com adjuvante foram protegidos, com diminuição dos sinais clínicos e não sendo possível recuperar vírus de "swabs" nasais e de pulmão após o desafio dos animais com cepa homóloga. No entanto, os grupos de animais vacinados com vacinas multivalentes apresentaram proteção parcial ao desafio, variando desde redução de excreção viral até amenização do quadro de pneumonia [22]. Isso demonstra a efetividade do uso dessa importante ferramenta na redução da excreção viral bem como dos sinais clínicos, diminuindo assim a carga de infecção ambiental e a possibilidade do vírus atingir outros rebanhos. Além de ser uma medida que ajuda a controlar os problemas das enfermidades do complexo respiratório dos suínos.

VII. CONCLUSÃO

A partir do surto da doença provocada pelo vírus Influenza A H1N1 em seres humanos que iniciou no México em abril de 2009, a influenza ganhou maior visibilidade nos suínos e as dúvidas sobre o real papel dessa espécie animal na recombinação viral e como possível veiculador do vírus para seres humanos passou a ser reavaliado. Ainda existem muitas dúvidas sobre diversos pontos dessa relação, e a partir dos estudos que vem sendo realizados e que iniciam a serem divulgados é provável que ocorram avanços significativos no entendimento de aspectos da infecção viral como etiologia, patologia e epidemiologia, contribuindo para a prevenção e controle da enfermidade.

VIII. REFERÊNCIAS

- [1] **Brown I.H. 2000.** The epidemiology and evolution of influenza viruses in pigs. *Veterinary Microbiology*. 74: 29-46.
- [2] **Cohen J. 2009.** Pandemic Influenza – Straight From the Pig's Mouth: Swine Research With Swine Influenzas. *Science*. 325: 140-141.
- [3] **Cunha R.G., Vinha V.R.V. & Passos W.S. 1978.** Isolamento de uma amostra de Myxovirus influenzae-A Suis de leitão Abatido no Rio de Janeiro. *Revista Brasileira de Biologia*. 38(1): 13-17.
- [4] **Easterday B.C. & Van Reeth K. 1999.** Swine Influenza. In: Straw B.E., D'Allaire S., Mengeling W.L. & Taylor D.J. (Eds). *Diseases of swine*. 8th edn. Ames: Iowa State University Press, pp.277-290.
- [5] **Embrapa Suínos e Aves.** Gripe A: recomendações para a prevenção na suinocultura. (Folder/Plano de Ação). Disponível em: <http://www.cnpsa.embrapa.br/sgc/sgc_publicacoes/publicacao_s1j71u4e.pdf>. Acessado em 03/2009.
- [6] **Embrapa Suínos e Aves.** Levantamento Soroepidemiológico para Coronavírus Respiratório e da Gastroenterite Transmissível e dos Vírus de Influenza H3N2 e H1N1 em rebanhos Suínos no Brasil. (Comunicado técnico, 306). 6p.
- [7] **Flores E.F. 2007.** Diagnóstico laboratorial de infecções viricas. In: Flores E.F. (Ed). *Virologia Veterinária*. Santa Maria: Editora UFSM, pp.720-754.
- [8] **Fraser C.M., Mays A., Amstutz H.E., Archibald J., Armour J., Blood D.C., Newberne P.M., Snoeyenbos G.H. 1996.** Influenza Suína. In: *Manual Merck de Veterinária*. São Paulo: Livraria roca LTDA.
- [9] **Guo C.T., Takahashi N., Yagi H., Kato K., Takahashi T., Yi S.Q., Chen Y., Ito T., Otsuki K., Kida H., Kawaoka Y., Hidari K.I.P.J., Miyamoto Suzuki, T. & Suzuki Y. 2007.** The quail and chicken intestine have sialyl-galactose sugar chains responsible for the binding of influenza A viruses to human type receptors. *Glycobiology*. 17(7): 713-724.
- [10] **Lamb R.A. & Krug R.M. 2001.** *Orthomyxoviridae: The viruses and their replication*. In: Knipe D.M. & Howley P.M. *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p.1504.
- [11] **Maldonado J., Reeth K.V., Riera P., Sitja M., Saubi N., Espuña E. & Artigas C. 2006.** Evidence of the concurrent circulation of H1N2, H1N1 and H3N2 influenza A viruses in densely populated pig areas in Spain. *The Veterinary Journal*. 172: 377-381.
- [12] **Manicassamy B., Medina R.A., Hai R., Tsibane T., Stertz S., Nistal Villan E., Palese P., Basler C.F. & Garcia-Sastre A. 2010.** Protection of Mice against Lethal Challenge with 2009 H1N1 Influenza A Virus by 1918-Like and Classical Swine H1N1 Based Vaccines. *Plos Journal*. 6(1): 1-14.
- [13] **Murphy F.A., Gibbs E.P., Horzinek M.C. & Studdert M.C. 1999.** *Orthomyxoviridae*. In: *Veterinary Virology*. New York: Academic Press. 3.ed. pp.459-468.
- [14] **Newmann G., Noda T. & Kawaoka Y. 2009.** Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature*. 459: 931-939.
- [15] **Olsen C.W., Brown I.H., Easterday B.C. & Reeth K.V. 2006.** Swine Influenza. In: Straw B.E., Zimmmann J.J., D'Allaire S., Mengeling W.L. & Taylor, D.J. (Eds). *Diseases of swine*. 9th edn. Ames: Blackwell Publishing, pp.469-482.
- [16] **Riel D.V., Vincent J., Munster V.J., Wit E., Guus F., Rimmelzwaan G.F., Ron A.M., Fouchier R.A.M., Osterhaus A.D.M.E. & Kuiken T. 2006.** H5N1 Virus Attachment Respiratory Tract. *Science*. 312: 399.
- [17] **Shope R.E. & Francis T. 1936.** The Susceptibility of Swine to the Virus of Human Influenza. *The Journal of Experimental Medicine*. 64: 791-801.
- [18] **Taubenberger J. 2006.** The Origin and Virulence of the 1918 "Spanish" Influenza Virus. *Proceedings of the American Philosophical Society*. 150(1): 86-112.
- [19] **Taubenberger J.K., Reid A.H., Janczewski T.A., Fanning T.G. 2001.** Integrating historical, clinical and molecular genetic data in order to explain the origin and virulence of the 1918 Spanish influenza virus. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 356: 1829-1839.
- [20] **Tumpey T.M.C.F., Basler P.V., Aguilar H., Zeng A., Solorzano D.E., Swayne N.J., Cox J.M., Katz J.K., Taubenberger P., Palese & García-Sastre A. 2005.** Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science*. 310: 77-80.
- [21] **Vincent A.L., Ciacci Zanella J.R., Lorusso A., Gauger P.C., Zanella E.L., Kehrl Jr., M.E., Janke K.H., Lager K.M. 2010** Efficacy of inactivated swine influenza virus vaccines against the 2009 A/H1N1 influenza virus in pigs. *Vaccine*. [Article in Press].

- [22] Vincent A.L., Swenson S.L., Lager K.M., Gauger P.C., Loiacono C. & Zhang Y. 2009. 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: 51-59.
- [23] Webster R.G., Bean W.J., Gorman O.T., Chambers T.M. & Kawaoka Y. 1992. Evolution and Ecology of Influenza A Viruses. *Microbiological Reviews*. 56: 152-179.
- [24] Weingartl H.M., Albrecht R.A., Lager K.M., Babiuk S., Marszal P., Neufeld J., Embury Hyatt C., Lekcharoensuk P., Tumpey T.M., Garcia Sastre A. & Richt J. 2009. Experimental Infection of Pigs with the Human 1918 Pandemic Influenza Virus. *Journal Virology*. 83(9): 4287-4296.
- [25] Wells D.L., Hopfensperger D.J., Arden N.H., Harmon M.W., Davis J.P., Tipple M.A., Schonberger L.B. 1991. Swine Influenza Virus Infections Transmission From Ill Pigs to Humans at a Wisconsin Agricultural Fair and Subsequent Probable Person-to-Person Transmission. *Jama*. 265(4): 478-481.
- [26] Wright P.F. & Webster R.G. *Orthomyxoviridae*. In: Knipe D.M. & Howley P.M. *Fields Virology*. Philadelphia: *Lippincott Williams & Wilkins*, p.1504.
- [27] Zhang Y., Lin X., Wang X., Zhou J., Lu J., Zhao H., Zhang F., Wu J., Xu C., Du N., Li Z., Zhang Y., Wang X., Bi S., Shu Y., Zhou H., Tan W., Wu X., Chen Z. & Wang Y. 2010. Neuraminidase and Hemagglutinin Matching Patterns of a Highly Pathogenic Avian and Two Pandemic H1N1 Influenza A Viruses. *Plos Journal*. 5(2): 9167.
- [28] Zhou N.N., Senne D.A., Landgraf J.S., Swenson S.L., Erickson G., Rossow K., Liu L., Yoon K.J., Krauss S. & Webster R.G. 1999. Genetic Reassortment of Avian Swine and Human Influenza A Viruses in American Pigs. *Journal Virology*. 73(10): 8851-8856.

