

Última Atualização:
Agosto de 2017

Etiologia

O senecavírus A (SVA, anteriormente conhecido como vírus Seneca Valley) é um pequeno picornavírus não envelopado, descoberto acidentalmente em 2002 como um contaminante da cultura de células. No entanto, um exame sorológico retrospectivo mostrou que o vírus circulava silenciosamente em suínos nos Estados Unidos da América (EUA) desde, pelo menos, 1988. Há apenas uma única espécie classificada no gênero Senecavirus. A principal importância da SVA é a semelhança clínica com doenças vesiculares exóticas, tais como a febre aftosa (FA), a doença vesicular suína (DVS) e o exantema vesicular de suínos (EVS).

Limpeza e desinfecção

Estudos sobre a sobrevivência de SVA no ambiente não foram publicados até a data. A 25° C (77° F) o alvejante (5,25%, diluição 1:20) é altamente eficaz contra SVA em alumínio, borracha, plástico, aço inoxidável e cimento curado após um tempo de contato de 10 a 15 minutos. A 4° C (39° F) o alvejante inativa a SVA em 5 a 15 minutos em todas as superfícies; a desinfecção é um pouco menos eficaz para a borracha, mas ainda excede 99,9%.

Em laboratório, um desinfetante à base de peróxido de hidrogênio acelerado (Prevail® concentrado, Virox Technologies, Inc.) também foi eficaz contra o SVA quando aplicado à temperatura ambiente (diluição de 1:20) por 10 minutos. A eficácia de muitos desinfetantes contra o SVA permanece obscura. Como as doenças vesiculares são clinicamente indistinguíveis, os protocolos de desinfecção para febre aftosa devem ser seguidos, mesmo se houver suspeita de AVS. Isso inclui o uso de hidróxido de sódio, carbonato de sódio, ácido cítrico a 0,2%, aldeídos e desinfetantes oxidantes, incluindo hipoclorito de sódio.

Epidemiologia

Anticorpos neutralizantes para SVA foram detectados em pequenas populações de suínos, bovinos e camundongos silvestres nos Estados Unidos. Os ácidos nucleicos de SVA foram detectados em camundongos e moscas domésticas, além de suínos. Em suínos, o SVA foi identificado pela primeira vez nos EUA em um animal com lesões vesiculares em 2010. Desde julho de 2015, o vírus tem sido cada vez mais identificado em suínos clinicamente afetados nos Estados Unidos. O SVA também foi relatado em suínos com lesões vesiculares no Canadá, Brasil, China, Tailândia e Colômbia.

Morbidade e mortalidade em suínos são variáveis. A maior morbidade foi relatada em porcas, mas a mortalidade é muito baixa em suínos adultos. A morbidade em neonatos pode chegar a 70% e a mortalidade nos casos varia de 5 a 60%. Não há registro de SVA causando doença humana sintomática. O vírus possui potentes habilidades oncolíticas que estão sendo exploradas em pesquisas sobre tratamento de câncer em humanos.

Transmissão

A (s) rota (s) de transmissão para SVA não são bem compreendidas. Tanto a transmissão direta quanto a indireta provavelmente desempenham um importante papel. O SVA foi identificado em camundongos e moscas domésticas. Existem algumas evidências de que a transmissão vertical possa ocorrer. Sabe-se que outro picornavírus, o vírus da FA, se dissemina prontamente por contato direto com indivíduos infectados, fômites ou exposição a vírus em aerossol.

Patogênese da infecção em suínos

Recentemente, a inoculação com o SVA foi claramente relacionada ao desenvolvimento de vesículas em suínos. Lesões vesiculares são encontradas no focinho, lábios, bandas coronárias e/ou espaços interdigitais. As lesões rompidas formam ulcerações profundas que cicatrizam em cerca de duas semanas.



**INSTITUTO FEDERAL
Catarinense**

Concórdia - Santa Catarina - Brazil
labpatologia.concordia@ifc.edu.br
patologiaifc.wixsite.com/concordia



The Center for
Food Security
& Public Health



INSTITUTE FOR
INTERNATIONAL
COOPERATION IN
ANIMAL BIOLOGICS

IOWA STATE UNIVERSITY
College of Veterinary Medicine

Nos recém-nascidos, a infecção por SVA pode levar a fraqueza, letargia, sinais neurológicos, diarreia ou morte; no entanto, os sinais clínicos geralmente desaparecem dentro de 3 a 10 dias e a maioria dos leitões recupera-se completamente. Hemorragias petéquiias no rim e lesões ulcerativas da língua e banda coronária foram relatadas, bem como edema subcutâneo e mesentérico em leitões com diarreia.

Diagnóstico

O SVA pode ser cultivado em várias linhas celulares de origem humana e suína. A imunohistoquímica e a hibridização *in situ* podem ser usadas para identificar o antígeno SVA e o ácido nucléico nos tecidos. Foram desenvolvidos anticorpos monoclonais que não reagem de forma cruzada com outras doenças vesiculares.

A reação em cadeia da polimerase com transcrito reversa (RT-PCR) é considerada o padrão ouro para o diagnóstico, e vários métodos convencionais e quantitativos foram publicados. Fluidos orais podem ser testados via RT-PCR. Os métodos de testes sorológicos descritos incluem ensaios imunoenzimáticos indiretos e competitivos (ELISAs) e neutralização de vírus.

Prevenção e controle

Métodos comprovados de prevenção e controle de SVA são inexistentes até a atualidade. A vacinação e o abate sanitário foram usados para controlar a febre aftosa, que é causada por um vírus similar. As práticas comuns de biossegurança da indústria também devem estar em vigor. Não há vigilância nacional nos EUA para o SVA.

Lacunas na prevenção

Pesquisas contínuas sobre a epidemiologia da SVA são necessárias. O desenvolvimento de testes diagnósticos mais rápidos e econômicos será importante no futuro. Mais informações também são necessárias para práticas eficazes de limpeza e desinfecção do SVA.

Visão geral

O senecavírus A (anteriormente conhecido como vírus Seneca Valley) é um pequeno picornavírus não envelopado, desconhecido até 2002, quando foi descoberto incidentalmente como um contaminante de cultura de células. No entanto, um exame sorológico retrospectivo mostrou que o vírus estava circulando silenciosamente em suínos norte-americanos desde, pelo menos, 1988. Apenas uma única espécie é atualmente classificada no gênero *Senecavirus*, família *Picornaviridae*. Anticorpos contra o

vírus foram detectados em suínos, bovinos, camundongos e uma única amostra humana, embora o vírus não seja conhecido por causar doenças em humanos. Os ácidos nucléicos SVA também foram detectados em camundongos e moscas domésticas, além de suínos. Surto de doença vesicular idiopática foram associados a SVA na ausência de outros agentes etiológicos identificados e também durante infecção concomitante com circovírus porcino e enterovírus porcino. Embora a patogenicidade da SVA não tenha sido esclarecida anteriormente, a inoculação com o vírus agora está claramente relacionada ao desenvolvimento da doença vesicular. O SVA também foi identificado em suínos saudáveis.

A infecção por suínos SVA ocorreu no Canadá, nos Estados Unidos, no Brasil, na China, na Tailândia e na Colômbia. Os sinais clínicos de SVA, quando presentes, são indistinguíveis dos da febre aftosa (FA), da doença vesicular do suíno (DVS), do exantema vesicular do vírus suíno (EVS); todas mais graves e economicamente devastadoras. Erosões, ulcerações e lesões vesiculares do focinho, mucosa oral e membros distais, especialmente ao redor da banda coronária, podem ser observados. Descamação do casco e claudicação também podem ocorrer, assim como sintomas mais gerais da doença, como febre, letargia e anorexia. Em recém-nascidos, o SVA causa fraqueza, letargia, sinais neurológicos, diarreia ou morte; no entanto, os sinais clínicos geralmente desaparecem dentro de 3 a 10 dias e a maioria dos leitões se recupera completamente.

O SVA pode ser cultivado em várias linhas celulares de origem humana e porcina. A microscopia eletrônica não é diagnóstica; mas a imunohistoquímica e a hibridização *in situ* podem ser usadas para identificar o antígeno SVA e o ácido nucléico nos tecidos. Foram desenvolvidos anticorpos monoclonais que não reagem de forma cruzada com outras doenças vesiculares. A reação em cadeia da polimerase transcrito reversa (RT-PCR) é considerada o padrão ouro para o diagnóstico e vários métodos convencionais e quantitativos foram publicados. Fluidos orais podem ser testados via RT-PCR. Os métodos de testes sorológicos descritos incluem ensaios imunoenzimáticos indiretos e competitivos (ELISAs) e neutralização de vírus.

A compreensão da epidemiologia da SVA e o papel potencial de outras espécies na transmissão e origem do vírus, combinadas com o desenvolvimento contínuo de diagnósticos rápidos e específicos, serão cruciais para os produtores de suínos gerenciarem a enfermidade no futuro.

Revisão de literatura

Etiologia

Características importantes

O senecavírus A (anteriormente conhecido como vírus Seneca Valley) é um vírus pequeno, sem envelope, contendo uma única cadeia de RNA de sentido positivo dentro de um capsídeo de proteína.^{1,2} Foi originalmente descoberto em 2002 como um contaminante de cultura de células, presume-se que tenha sido introduzido através de soro bovino fetal ou tripsina suína durante o cultivo de células de retinoblasto humano (PER.C6[®]) em um laboratório em Gaithersburg, Massachusetts (perto de Seneca Creek State Park).^{3,4} No entanto, estudos sorológicos retrospectivos de suínos assintomáticos de 1988 a 2008 sugerem que o SVA pode ter circulado silenciosamente nos Estados Unidos por algum tempo.^{2,5}

O principal significado do SVA é que ele não pode ser diferenciado de doenças animais vesiculares, incluindo febre aftosa (FA), doença vesicular suína (DVS) e exantema vesicular de suínos (EVS).⁶ O SVA também é conhecido por sua capacidade de se replicar em células neoplásicas e está sendo estudado para o tratamento de neoplasias neuroendócrinas em humanos.^{1,7}

Variabilidade de cepa

A única espécie dentro do gênero Senecavirus é conhecida como Senecavirus A.⁸ Existem aproximadamente 7200 nucleotídeos (nt) no genoma do SVA, mais 666 nt na porção 5'UTR e 71 nt na porção 3'UTR e um poli (A) terminal.^{2,5} Conforme descrito por Leme *et al.*,⁵ o protótipo da cepa SVV-001 tem o genoma típico de outros picornavírus, com o padrão L-4-3-4 (*Leader* e 3 principais regiões de proteínas denominadas P1, P2, e P3, que são posteriormente divididos em polipeptídeos não estruturais).² Os polipeptídeos P1, 2C, 3C e 3D de SVA são similares aqueles encontrados em membros do gênero *Cardiovirus*; entretanto, diferenças foram observadas nas regiões 5'UTR, L, 2B, 3A e 3'UTR, bem como no local de entrada do ribossomo interno (IRES).¹⁰ Segales *et al.* publicaram recentemente uma revisão do SVA que resume mais detalhes sobre o genoma.¹¹

A sequência completa do genoma foi analisada para SVV-001 e publicada em 2008.² Desde então, mais de 40 genomas completos e parciais de SVA foram inseridos no GenBank.¹² As estirpes SVA conhecidas são muito semelhantes entre si; eles também são similares ao protótipo da cepa SVV-001, mas em menor grau.⁵ Análises de diferentes isolados de SVA sugerem a existência de um

ancestral comum nas últimas três a quatro décadas e uma introdução relativamente recente nos rebanhos suínos dos Estados Unidos.³

As cepas de senecavírus estão atualmente agrupadas em três clusters temporais. O cluster I inclui o protótipo SVV-01, o cluster II contém as cepas “históricas” dos EUA identificadas entre 1988 e 1997, e o cluster III inclui cepas “contemporâneas” isoladas de 2001 a 2016 nos Estados Unidos, Brasil, Canadá, China, Tailândia e Colômbia.^{5,11} Dentro do cluster III, o sequenciamento da região VP1 mostra que os isolados são geralmente agrupados por país de origem.⁵ No entanto, a cepa SVA colombiana identificada no início de 2016 é mais similar aos isolados dos EUA do que aqueles encontrados no Brasil.¹³ Da mesma forma, as variantes chinesas sequenciadas em 2016 e 2017 foram mais relacionadas aos isolados americanos do que outras linhagens chinesas.^{14,15}

Limpeza e desinfecção

Sobrevivência

Estudos sobre a sobrevivência de SVA no ambiente não foram publicados, embora o vírus tenha sido identificado em amostras ambientais. Em um estudo, os ácidos nucleicos do SVA foram detectados na poeira de um exaustor, no solo fora de uma granja afetada e carregador de um trator usado para transportar suínos mortos.¹⁶

Desinfecção

Dois estudos recentes avaliaram a desinfecção de SVA sob condições experimentais. A 25° C (77° F), o alvejante (5,25%, diluição 1:20) foi altamente eficaz contra SVA em 10-15 minutos em alumínio, borracha, plástico, aço inoxidável e cimento curado.¹⁷ A 4° C (39° F), o mesmo produto inativou o SVA dentro de 5 a 15 minutos em todas as superfícies; a desinfecção foi um pouco menos eficaz em borracha, mas ainda ultrapassou 99,9%.¹⁷ Os desinfetantes de amônia fenólicos e quaternários forneceram desinfecção intermediária em todas as superfícies, inativando apenas 82% e 78-99% do vírus, respectivamente, mesmo após 60 minutos de contato e testes em ambas temperaturas.¹⁷ Um desinfetante à base de peróxido de hidrogênio acelerado (Prevail[®] concentrado, Virox Technologies, Inc.) foi eficaz contra SVA quando testado em temperatura ambiente (diluição 1:20) e um tempo de contato de 10 minutos.¹⁸ O desinfetante reteve sua eficácia sob essas condições durante 6 semanas após a preparação inicial (quando armazenado num frasco selado à temperatura ambiente).¹⁸

Até que um surto de FA possa ser descartado, uma resposta inicial aos surtos de doença vesicular em suínos

deve seguir os protocolos estabelecidos para tais eventos.¹⁹ Os desinfetantes aprovados para o vírus da FA foram publicados pelo USDA.²⁰ Mais pesquisas são necessárias em protocolos de desinfecção específicos para SVA para determinar a eficácia dos métodos existentes. Geralmente desinfetantes alcalinos ou ácidos, como hidróxido de sódio (2%), carbonato de sódio (4%),¹ e ácido cítrico (0,2%), podem inativar o vírus da FA, outro picornavírus, embora a eficácia possa diminuir quando o vírus é seco.²¹ Aldeídos e desinfetantes oxidantes, incluindo hipoclorito de sódio (3%), também são eficazes. Os detergentes e solventes orgânicos são menos eficazes na desinfecção do vírus da febre aftosa, embora ocasionalmente sejam usados em conjunto com um desinfetante para solubilizar o material orgânico.¹

Epidemiologia

Espécies afetadas

Anticorpos neutralizantes para SVA foram detectados em pequenas populações de suínos, bovinos e camundongos silvestres nos Estados Unidos, sugerindo exposição ao vírus sem sinais clínicos evidentes. Testes sorológicos similares de quatro espécies de primatas não revelaram anticorpos anti-SVA.⁴ Os ácidos nucleicos SVA foram detectados em camundongos e moscas domésticas, bem como em suínos.¹⁶ No entanto, outro estudo em camundongos não mostrou transmissão horizontal, medida pela soroconversão, entre camundongos sem imunidade durante um período de 30 dias.³ Acredita-se que suínos sejam o hospedeiro natural de SVA.

Potencial zoonótico

Não há registro de SVA causando doença humana sintomática,²² e células humanas primárias normais testadas *in vitro* demonstram resistência à infecção. A presença de anticorpos anti-SVAV neutralizantes é rara em humanos, sugerindo que a exposição ao SVA não é comum ou que o vírus não se replica o suficiente em humanos para estimular uma resposta imune humoral detectável. Além disso, a SVV-001 não se liga aos eritrócitos humanos e não inibe outros componentes do sangue humano.²³ No entanto, o SVA pode ser facilmente propagado em células neoplásicas humanas com características neuroendócrinas. Devido à sua eficácia como agente oncolítico, deve-se dar atenção ao potencial de adaptação viral e infecção zoonótica em humanos.³

O SVA também foi identificado como um vírus preocupante com a gama de hospedeiros suínos e humanos (capazes de infectar seres humanos ou células humanas em

cultura) na preparação de produtos biológicos como a tripsina suína que pode ser usada na produção de vacinas ou outros tratamentos humanos. Isso sugere a necessidade de testes diagnósticos revisados e aprimorados de todos e quaisquer reagentes utilizados para a produção de produtos destinados ao homem.²⁴

Distribuição geográfica

Em 2007, a associação inicial de SVA com lesões vesiculares foi relatada em suínos sendo transportados do Canadá para Minnesota para abate.¹⁹ O primeiro caso americano conhecido ocorreu em Indiana em 2010, em um único suíno de 6 meses de idade com lesões vesiculares na região da cavidade oral, ao redor das narinas e nas bandas coronarianas.⁶ Embora os casos clínicos tenham sido reconhecidos apenas recentemente, um estudo sorológico retrospectivo de suínos assintomáticos de 1998-2008 sugere que a SVA pode ter circulado silenciosamente nos Estados Unidos por anos.^{2,5}

De 1988 a 2005, sete isolados de picornavírus recém descritos, agora conhecidos como SVA, foram identificados em suínos com lesões vesiculares nos Estados Unidos (Minnesota, Carolina do Norte, Iowa, Nova Jersey, Illinois, Louisiana e Califórnia).⁴ Até o final de 2015, o número de casos SVA detectados em suínos clinicamente doentes aumentou e incluiu animais em Minnesota, Iowa, Dakota do Sul, Nebraska, Illinois, Indiana, Missouri, Oklahoma e Carolina do Norte.²⁵ O SVA foi identificado em suínos aos dois abatedouros em Iowa no ano de 2016.²⁶ Nos Estados Unidos, Baker *et al.* relatam que casos de SVA ocorreram em rebanhos reprodutivos de todos os tamanhos com biossegurança variável, tanto em áreas densamente povoadas quanto com esparsa população de suínos.²⁷ O primeiro relato de mortalidade neonatal associada a AVS nos Estados Unidos ocorreu em 2016.²⁸

Fora dos Estados Unidos, o SVA tem sido associado a surtos de doenças vesiculares e surtos de morte súbita em suínos neonatais (às vezes conhecidos como perdas neonatais transitórias epidêmicas [ETNL]) no Brasil, relatados pela primeira vez em 2015.^{29,30} Ainda, foi detectado em suínos com lesões vesiculares e associado a óbito neonatal na China desde 2015.^{31,32} Em 2016, a primeira detecção de SVA foi relatada em suínos na Tailândia e Colômbia com lesões vesiculares.^{13,33} SVA foi mais uma vez confirmado em suínos com doença vesicular no Canadá em 2016.³⁴

A doença vesicular idiopática em suínos foi relatada anteriormente na Austrália,³⁵ na Nova Zelândia,³⁶ na Flórida,³⁷ e Indiana,³⁸ bem como em Iowa e estados

próximos.³⁹ Os casos de doença vesicular idiopática podem ser causados por SVA ou outros patógenos, como enterovírus suínos, teschovirus, parvovirus suíno ou calicivirus. Lesões vesiculares em suínos também foram relatadas em relação a micotoxinas, dermatite de contato e rações contendo produtos marinhos ou o fungo *Sclerotinia sclerotiorum*.⁶ Historicamente, o envolvimento potencial de SVA na maioria dos casos de doença vesicular idiopática é desconhecido.

Morbidade e mortalidade

De 1998 a 2008, isolados muito semelhantes aos da SVV-001 foram identificados em amostras de suínos submetidos aos Laboratórios Nacionais de Serviços Veterinários (NSVL) de vários estados americanos.² A distribuição temporal e geográfica desses isolados sugeriu que a SVV-001 era relativamente comum nos Estados Unidos.² No entanto, em um estudo de 2015 de amostras de fluido oral (de suínos sem sinais clínicos, submetidos à Iowa State University e University of Minnesota Diagnostic Laboratories), apenas 1,1% foram positivos para SVA por RT-PCR.⁴⁰

A morbidade da AVS varia muito, dependendo da idade do animal, da região geográfica e da origem do rebanho.⁵ Taxas mais altas de morbidade são observadas em rebanhos sem imunidade. Em leitões desmamados, 0,5 a 5% podem ser afetados; em terminação e matrizes, 5–30% de morbidade pode ocorrer.⁵ A maior morbidade tem sido relatada em matrizes, com até 90%,²⁷ mas a mortalidade parece ser muito baixa em suínos adultos. Em neonatos, tanto alta morbidade quanto mortalidade foram descritas. As taxas de morbidade podem chegar a 70%.⁵ Leme *et al.* relatam que a mortalidade neonatal variou de 15 a 30%.⁵ Segundo Segales *et al.*, a mortalidade de leitões geralmente varia de 5 a 60%.¹¹

Transmissão

Patogênese

Dois estudos recentes mostraram definitivamente que a SVA é uma causa de doença vesicular em suínos. Joshi *et al.* descobriram que a cepa SD15-26 causou doença vesicular em suínos de 15 semanas após a inoculação oronasal,⁴¹ e Montiel *et al.* constataram que a inoculação intranasal com a linhagem SVA15-41901SD levou à formação de vesículas em porcos com nove semanas de idade.⁴²

Tonsila é provavelmente o principal local de replicação do SVA; outros tecidos linfóides (por exemplo, baço e nódulos linfáticos) provavelmente também estão

envolvidos na replicação viral.⁴¹ Como citado por Joshi *et al.*,⁴¹ esse padrão de replicação é consistente com outros picornavírus incluindo o vírus da febre aftosa e o vírus da encefalomiocardite.

A SVA é eliminada nas secreções orais, nas secreções nasais e nas fezes por até 28 dias após a infecção.⁴¹ A análise da eliminação viral após a infecção por SVA em um rebanho sugeriu que o risco de transmissão é bastante reduzido 30 dias após o surto.⁴³ Padrões de eliminação viral em porcas mostraram que o estágio virêmico foi relativamente curto. Apenas uma porca SVA positiva permaneceu 9 semanas após o surto (amostra laríngea) e nenhuma porcas SVA-positivas foi encontrada às 6 ou 9 semanas pós-surto (swab retal).⁴⁴ Em animais experimentalmente infectados, o SVA foi detectado entre os dias 3 e 7 pós-infecção no pulmão, linfonodos mediastínicos e mesentéricos, fígado, baço, intestinos delgado e grosso e tonsilas.⁴¹ Em suínos 3,5 semanas após a infecção, tecidos similares continham SVA.⁴¹ Níveis detectáveis de vírus infecciosos foram encontrados em secreções nasais, expectoração, sangue, urina e fezes em pacientes humanos com câncer e tratados com SVV-001 intravenosa em testes clínicos.⁴⁵ O vírus também foi capaz de atravessar a barreira hematoencefálica em humanos.⁴⁶

Rotas de transmissão

Informações sobre transmissão de SVA permanecem escassas. As vesículas causadas pela infecção por SVA têm alta carga viral,⁴⁷ tornando o contato direto uma via importante de transmissão de SVA.⁵ Como citado por Leme *et al.*,⁵ o vírus é eliminado nas fezes de suínos doentes, e o SVA foi detectado no epitélio urinário.^{48,49} A contaminação ambiental poderia levar a uma possível transmissão de SVA em suínos. Em um estudo, o SVA não foi recuperado de 30 superfícies ambientais testadas, incluindo bebedouros, comedouros, baias, corredores e carregadores.⁵⁰ No entanto, outro estudo mostrou que os ácidos nucleicos SVA puderam ser detectados na poeira de um exaustor, no solo fora de uma granja afetada e no carregador de um trator usado para transportar suínos mortos.¹⁶

O SVA foi detectado em camundongos e moscas domésticas,¹⁶ embora o papel de outras animais além dos suínos na transmissão de SVA necessite de mais investigações. A transmissão vertical também pode ocorrer, como indicado pela detecção de SVA em leitões de um a dois dias.⁴⁹ Uma investigação de rebanhos de criação dos EUA afetados constatou que os possíveis fatores de risco para introdução de SVA incluem: entrada de empregados agrícolas, descarte de carcaças e porcas de sacrifício

atividades de remoção envolvendo o uso de veículos, e entrada de substituição de reprodutores, entre outros.²⁷ Sabe-se que outro picornavírus, o vírus da FA, se espalha rapidamente pelo contato direto com indivíduos infectados, fômites ou exposição a vírus em aerossol.¹

Patogênese da infecção em suínos

Sinais clínicos

A inoculação com SVA leva ao desenvolvimento de vesículas no focinho, lábios, bandas coronárias e ou espaços interdigtiais.^{41,42} As vesículas rompidas formam ulcerações profundas que cicatrizam em cerca de duas semanas. As lesões observadas em suínos infectados com SVA não podem ser distinguidas clinicamente daquelas causadas pela FA ou outras doenças vesiculares. No entanto, Montiel *et al.* relatam que as lesões de SVA apareceram nos pés vários dias antes de serem reconhecidas no focinho. Ao contrário, as lesões causadas pelo vírus da febre aftosa aparecem tipicamente no focinho e nos pés ao mesmo tempo.⁴² Sinais clínicos adicionais observados em animais infectados experimentalmente incluem letargia, claudicação e anorexia.⁴¹ Febre de 40,3° C (104,5° F) a 40,8° C (105,4° F) pode ser detectada.¹¹ A campo, o SVA também foi associado a fraqueza, letargia, sinais neurológicos, diarreia ou morte em neonatos; no entanto, os sinais clínicos geralmente desaparecem dentro de 3 a 10 dias e a maioria dos leitões se recupera completamente.^{30,48}

Lesões post-mortem

Após a infecção experimental, as vesículas rompidas tornaram-se úlceras profundas e erosões da pele que evoluíram para lesões com crosta.⁴¹ Em um estudo com suínos de nove semanas de idade, nenhuma outra lesão macroscópica ou microscópica foi observada.⁴² Em suínos com 15 semanas de idade inoculados com SVA, hiperplasia linfóide leve a moderada foi documentada nas tonsilas, baço e linfonodos; nos pulmões, ocorreu atelectasia leve multifocal com congestão difusa e acúmulo perivascular leve multifocal de linfócitos, plasmócitos e macrófagos.⁴¹

Em neonatos naturalmente infectados, as lesões macroscópicas incluem petéquias do rim e lesões ulcerativas da língua e da banda coronária.⁴⁸ A histopatologia revelou pneumonia intersticial, assim como glossite diftérica, miocardite linfocítica, degeneração do epitélio de transição da vesícula urinária e dos ureteres, e encefalite linfoplasmacítica.^{48,49} Edema subcutâneo e mesentérico foram observados em leitões com diarreia.¹¹

Diagnóstico

www.cfsph.iastate.edu

Email: cfsph@iastate.edu

Histórico clínico

SVA não pode ser diagnosticado apenas por sinais clínicos.

Testes para detectar ácidos nucleicos, vírus ou antígenos

Células de retinoblasto humano (PER.C6®)² e monocamadas de células de câncer de pulmão humano (NCI-H1299a)⁵¹ podem ser usadas para o cultivo de SVA, bem como células humanas de carcinoma de pulmão não pequenas (H1299).⁴¹ Linhagens de células humanas normais que não morrem pelo SVA quase não produzem vírus em cultivo.^{22,23} Células testiculares de suínos (ST) e de rins suínos (SK-RST e PK-15) também podem ser usadas para isolamento de vírus.¹¹ Elevados títulos de vírus são rotineiramente produzidos e o vírus é purificado facilmente.

Estudos de microscopia eletrônica de amostras SVA revelam a presença de partículas icosaédricas simples ou agregadas que são pequenas e indicativas de infecção por picornavírus. Estruturas cristalinas semelhantes a treliças podem ser observadas na análise ultraestrutural das células infectadas 24 horas após a infecção.² A histopatologia isoladamente não é diagnóstica, mas pode auxiliar na seleção de tecidos para testes adicionais.⁵ A coloração imunohistoquímica (IHC) e a hibridização *in situ* podem ser utilizadas para identificar o antígeno SVA e o ácido nucleico em amostras de tecido.^{41,46,48,49,52,53} Foram produzidos anticorpos monoclonais (mAbs) específicos de SVA que não reagem de forma cruzada com outros vírus da doença vesicular (por exemplo, DVS, EVS e FA) como demonstrado por ensaio dot blot (uma simplificação do western blot), e eles são capazes de reconhecer especificamente o antígeno viral em culturas de células infectadas com SVA, como confirmado pelo ensaio IHC.⁵¹ Os reagentes de anticorpos que podem ser usados para detectar SVA na pele com lesões vesiculares também foram gerados.⁵³ Uma sonda fluorescente molecular que tem como alvo duas regiões do vírus SVA foi desenvolvida e avaliada para detecção viral apenas com microscopia de luz.⁵³

Como descrito por Leme *et al.*,⁵ a RT-PCR é o teste mais comumente usado para identificar SVA, e vários protocolos de RT-PCR convencionais^{16,29,54,55} e RT-PCR quantitativo (qRT-PCR)^{13,16,28,47,54,56-60} foram desenvolvidos. Os ensaios qRT-PCR são considerados o padrão ouro para a doença vesicular porque são rápidos, sensíveis e específicos.⁵ Um ensaio qRT-PCR, disponível no Laboratório de Investigação e Diagnóstico de Doenças dos

Animais de Dakota do Sul (ADRDL), foi avaliado pela sua capacidade de detectar isolados SVA de diferentes áreas geográficas; tendo como alvo uma região conservada do genoma da SVA, o ensaio identificou com sucesso os isolados coletados entre 1988-2002 e aqueles obtidos de 2015 a 2016.⁶¹

Testes para detectar anticorpos

Diversos ensaios imunoenzimáticos (ELISAs) foram desenvolvidos, incluindo métodos indiretos^{51,56,62,63} e competitivos,^{51,64} conforme descrito por Leme *et al.*⁵ O cELISA é específico, de fácil execução e pode detectar anticorpos de diferentes espécies e diferentes estágios da resposta imune. Não requer reagentes especiais e pode ser modificado para rastrear um grande número de amostras.⁵¹ Detecção de anticorpos neutralizantes de vírus também tem sido usada na identificação de SVA.^{51,64} Ensaios sorológicos em desenvolvimento incluem um imunoensaio de microesfera fluorescente e um ensaio de neutralização de foco fluorescente.⁶³

Amostras de preferência

Soro, tecido (vesículas), fluido oral e fluido vesicular são adequados para o isolamento do vírus. Estas amostras também são aceitáveis para RT-PCR, além de suabes vesiculares. Sangue, líquido vesicular e tecido epitelial são tipicamente coletados para exames diagnósticos em casos de suspeita de doença vesicular; amostras de esôfago e faringe (incluindo tonsila) também podem ser testadas.⁶⁵ Urina, fezes e suabes nasais de humanos têm sido usados para identificar SVA por qRT-PCR.⁴⁵ Os fluidos orais foram utilizados com sucesso na identificação de SVA.

Imunidade

Pós-exposicional

Estudos sorológicos revelaram a ocorrência de anticorpos neutralizantes anti-SVA em suínos, bovinos e camundongos, mas raramente em humanos.⁴ Em suínos, a soroconversão ocorre cerca de 5 dias após a infecção.⁵ Títulos elevados de anticorpos SVA foram observados em suínos naturalmente infectados do Brasil em comparação com outros países. Até o momento, parece que novas infecções por SVA não foram relatadas em rebanhos de suínos anteriormente afetados.⁵

Demonstrou-se que os pacientes com câncer humano em ensaios clínicos desenvolvem anticorpos neutralizantes dentro de duas semanas do tratamento intravenoso com SVV-001, com título e rapidez de resposta imune dependendo da dose viral.⁴⁵ Camundongos também

desenvolverão anticorpos neutralizantes após administração intravenosa de SVV-001.²³

Vacinas

Nenhuma vacina está atualmente disponível para SVA.

Proteção cruzada

Nenhuma informação foi encontrada sobre a proteção cruzada entre os isolados SVA.

Prevenção e controle

Não há tratamentos ou vacinas disponíveis para a infecção por SVA.⁵ Até se saber mais sobre a transmissão e a patogênese da SVA em suínos, os métodos de controle sugeridos são baseados em outros picornavírus que têm sido mais extensivamente estudados, como a FA. Práticas estritas de biossegurança devem estar implementadas para impedir a entrada de SVA em uma granja. Os seres humanos desempenham um papel significativo como fômites para a FA, assim como veículos, equipamentos e outros objetos.¹ Medidas preventivas também devem ser tomadas para evitar a possível disseminação de SVA por transmissão indireta. Como o SVA pode ser transportado por moscas e camundongos, os métodos de controle de vetores devem estar presentes. Limpeza e desinfecção de instalações afetadas é fundamental. Alguns desinfetantes foram especificamente testados contra SVA.

A vigilância e conscientização contínuas da doença são essenciais. Até 2017, o SVA não estava na Lista Nacional de Doenças Reportáveis dos Estados Unidos.⁶⁶ O vírus pode ser relatado em estados individuais; por exemplo, a Califórnia relaciona o SVA como uma condição de emergência que deve ser relatada ao Estado dentro de 24 horas após a descoberta.⁶⁷ O SVA não é declarável no Canadá.⁶⁸

Código sanitário dos animais terrestres da OIE

O Código Sanitário dos Animais Terrestres da OIE de 2017 não inclui o SVA. Não há recomendações sobre importação de bovinos ou suínos de países ou zonas infectadas com SVA. A FA, que causa lesões vesiculares indistinguíveis, é listado pelo OIE.⁶⁹

Lacunas na prevenção

Segundo Leme *et al.*,⁵ 2015 parece ter sido um ponto de inflexão para a epidemiologia da SVA. Nos anos anteriores, o SVA foi relatado com pouca frequência em suínos com doença vesicular clínica; no entanto, o número

de comunicações de SVA aumentou significativamente nos últimos anos. O aumento das taxas de morbidade e mortalidade também foi observado, mas a (s) causa (s) dessas mudanças ainda não estão claras. Embora a investigação sobre o SVA tenha se acelerado recentemente⁵, são necessários mais estudos biológicos e epidemiológicos sobre a SVA para evitar novas perdas econômicas aos produtores de suínos e atenuar as consequências nos mercados dos Estados Unidos.⁷⁰

Devido à similaridade clínica de SVA com doenças vesiculares de animais, o diagnóstico rápido de SVA em casos suspeitos é crítico. O desenvolvimento de ensaios diagnósticos sensíveis ao tempo e custo-efetivo poderia prevenir a necessidade de investigações dispendiosas de FA e perdas econômicas. Mais informações também são necessárias sobre a sobrevivência ambiental do SVA e práticas eficazes de limpeza e desinfecção.

Embora os suínos sejam um hospedeiro natural de SVA, pouco se sabe sobre a incidência de infecção em outras espécies. A estreita relação entre SVA e cardiomiroses, conhecidos vírus de roedores, justifica uma investigação mais aprofundada sobre o potencial de transmissão de SVA de roedores para outras espécies. A identificação de isolados semelhantes em espécies ou locais adicionais poderia ajudar a aprofundar nossa compreensão das origens do vírus.

Situação no Brasil

A Instrução Normativa do Ministério de Agricultura Brasileiro de 2003 não trata sobre o SVA⁷¹. A enfermidade foi identificada pela primeira vez no país em 2014-2015, nos estados de Santa Catarina, Paraná, Minas Gerais e Goiás.^{72,73} Em Santa Catarina especificamente, foi notificada oficialmente no final do mês de maio de 2015, através do serviço de inspeção federal (SIF) de estabelecimento localizado no Paraná, uma vez que, dentre os lotes constatados com a presença de quadro clínico suspeito nos animais de abate, um lote era originário do município de Concórdia. Frente a este caso, seguiu-se um total de 1538 notificações de síndrome vesicular em suínos no ano de 2015, concentradas principalmente na região oeste, a qual abarca as maiores populações comerciais de suínos do estado. As primeiras averiguações causaram apreensão e demandaram medidas sanitárias mais severas, já que ainda não haviam elementos que apontassem um fenômeno sanitário específico no rebanho suídeo estadual.⁷⁴

Nos anos seguintes, o número de comunicações em Santa Catarina de síndrome vesicular reduziu-se a 41 em 2016 e a 10 em 2017, até que uma recorrência expressiva culminou em 405 notificações no ano de 2018 e 99 em

2019 (contabilizando-se os dados do primeiro trimestre), a qual se alastrou para além da região oeste e culminou em maior aporte laboratorial a se fundamentar as investigações oficiais.⁷⁴ Estudos posteriores a primeira identificação em 2015, detectaram que o vírus circulou no estado de Santa Catarina no ano de 2014, mas não antes disso.⁷⁵

Como em 2017 o número de casos identificados no país reduziu bastante, levando a crer na época que a infecção havia se tornado endêmica, com casos assintomáticos ou sub-clínicos. Entretanto, na metade de 2018, novos casos com apresentação clínica mais severa foram comunicados, predominantemente nos três estados do sul do país, mas também em São Paulo, Minas Gerais, Mato Grosso e Goiás.⁷³

O Manual de Procedimentos para a Atenção às Ocorrências de Febre Aftosa e outras Enfermidades Vesiculares do Centro Pan-Americano de Febre Aftosa⁷⁶ e o Plano de Ação para Febre Aftosa: Atendimento à Notificação de Suspeita de Doença Vesicular⁷⁷ determinam que os casos prováveis, em que há a constatação de sinais clínicos compatíveis com doença vesicular infecciosa, requerem aprofundamento da investigação e levantamento epidemiológico, com a verificação de possíveis vínculos sanitários e a colheita de material para diagnóstico laboratorial. Ainda, a adoção de medidas de biossegurança, como a interdição das propriedades afetadas. Senecavirus A não é uma doença sujeita a ações regulatórias oficiais, mas a semelhança na apresentação clínica com a febre aftosa resulta em investigações iniciais para doenças de notificação obrigatória e potenciais perturbações no trânsito de animais e acesso a mercados internacionais.

Atualmente, em caso de comunicação de suspeita de SVA, o protocolo estabelecido pelo serviço oficial de sanidade animal nos estados é a visita a propriedade, para confirmação da suspeita, com coleta de soro sanguíneo e/ou material das vesículas para diagnóstico diferencial das outras doenças vesiculares. Até o estabelecimento do diagnóstico definitivo, a propriedade permanece interdita.⁷⁸

Para maiores informações

FAO. Recognizing Contagious Bovine Pleuropneumonia.
<ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/005/y4142E/y4142E00.pdf>

The Merck Veterinary Manual
<http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp>

United States Animal Health Association.
Foreign Animal Diseases
http://www.vet.uga.edu/vpp/gray_book02/fad/index.php

World Organization for Animal Health (OIE)

<http://www.oie.int>

OIE Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals

<http://www.oie.int/international-standard-setting/terrestrial-manual/access-online/>

OIE Terrestrial Animal Health Code

<http://www.oie.int/international-standard-setting/terrestrial-code/access-online/>

Agradecimentos

Esta ficha técnica foi escrita pela veterinária Dra. Kerry Leedom Larson, Tracy Lambert e Kristin Killoran do Centro para segurança alimentar e saúde pública. O Serviço de Inspeção Sanitária e Fitossanitária de Animais e Plantas (USDA APHIS) do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos da América financiou essa ficha técnica através de uma série de acordos de cooperação relacionados ao desenvolvimento de recursos para o treinamento de credenciamento inicial. Esta ficha técnica foi modificada por especialistas, liderados pelo Prof. Dr. Ricardo Evandro Mendes, especialista em patologia veterinária, do Centro Diagnóstico e Pesquisa em Patologia Veterinária Instituto Federal Catarinense - *Campus Concórdia*.

O seguinte formato pode ser utilizado para referenciar esse documento: Anna Rovid. 2017. *Senecavírus A*. Traduzido e adaptado a situação do Brasil por Mendes, Ricardo, 2019. Disponível em <http://www.cfsph.iastate.edu/DiseaseInfo/factsheets-pt.php?lang=pt>.

Referências

- Alexandersen S, Knowles N, Dekker A, Belsham G, Zhang Z, Koenen F. Picornaviruses. In: Zimmerman J, Karriker L, Ramirez A, Schwartz K, Stevenson G, eds. *Diseases of Swine*. 10th ed. Ames, IA: Wiley & Sons; 2012:587-620.
- Hales LM, Knowles NJ, Reddy PS, Xu L, Hay C, Hallenbeck PL. Complete genome sequence analysis of Seneca Valley virus-001, a novel oncolytic picornavirus. *J Gen Virol*. 2008;89(Pt 5):1265-1275.
- Koppers-Lalic D, Hoeben RC. Non-human viruses developed as therapeutic agent for use in humans. *Rev Med Virol*. 2011;21(4):227-239.
- Knowles N, Hales L, Jones B, Landgraf J, House J, Skele K. Epidemiology of Seneca Valley Virus: Identification and Characterization of Isolates from Pigs in the United States. Paper presented at: Northern Lights EUROPIIC: XIVth Meeting of the European Study Group on the Molecular Biology of Picornaviruses 2006; Saariselka, Inari, Finland.
- Leme RA, Alfieri AF, Alfieri AA. Update on Senecavirus infection in pigs. *Viruses*. 2017;9(7).
- Singh K, Corner S, Clark S, Scherba G, Frederickson R. Seneca Valley virus and vesicular disease lesions in a pig with idiopathic vesicular disease. *J Vet Sci Technol*. 2012;3(123).
- Burke MJ. Oncolytic Seneca Valley virus: past perspectives and future directions. *Oncolytic Virother*. 2016;5:81-89.
- Virus Taxonomy: Ninth Report of the International Committee on the Taxonomy of Viruses*. 2012.
- Knowles N, Hovi T, Hyppia T, et al. Taxonomy of Picornaviridae: Current Situation and Future Proposals. Paper presented at: Northern Lights EUROPIIC: XIVth Meeting of the European Study Group on the Molecular Biology of Picornaviruses 2006; Saariselka, Inari, Finland.
- Willcocks MM, Locker N, Gomwalk Z, et al. Structural features of the Seneca Valley virus internal ribosome entry site (IRES) element: a picornavirus with a pestivirus-like IRES. *J Virol*. 2011;85(9):4452-4461.
- Segales J, Barcellos D, Alfieri A, Burroughs E, Marthaler D. Senecavirus A: an emerging pathogen causing vesicular disease and mortality in pigs? *Vet Pathol*. 2017;54(1):11-21.
- National Center for Biotechnology Information (NCBI). GenBank. 2017; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>. Accessed August 7, 2017.
- Sun D, Vannucci F, Knutson TP, Corzo C, Marthaler DG. Emergence and whole-genome sequence of Senecavirus A in Colombia. *Transbound Emerg Dis*. 2017.
- Wang H, Li C, Zhao B, et al. Complete genome sequence and phylogenetic analysis of Senecavirus A isolated in Northeast China in 2016. *Arch Virol*. 2017.
- Zhu Z, Yang F, Chen P, et al. Emergence of novel Seneca Valley virus strains in China, 2017. *Transbound Emerg Dis*. 2017;64(4):1024-1029.
- Joshi LR, Mohr KA, Clement T, et al. Detection of the emerging picornavirus Senecavirus A in pigs, mice, and houseflies. *J Clin Microbiol*. 2016;54(6):1536-1545.
- Singh A, Mor S, Aboubakr H, Vannucci F, Patnayak D, Goyal S. Efficacy of three disinfectants against Senecavirus A on five surfaces and at two temperatures. *J Swine Health Prod*. 2017;25(2):64-68.
- Hole K, Ahmadpour F, Krishnan J, Stansfield C, Copps J, Nfon C. Efficacy of accelerated hydrogen peroxide(R) disinfectant on foot-and-mouth disease virus, swine vesicular disease virus and Senecavirus A. *J Appl Microbiol*. 2017;122(3):634-639.
- Pasma T, Davidson S, Shaw SL. Idiopathic vesicular disease in swine in Manitoba. *Can Vet J*. 2008;49(1):84-85.
- U.S. Environmental Protection Agency (EPA). Potential Pesticides to Use Against the Causative Agents of

- Selected Foreign Animal Diseases in Farm Settings. 2017; https://www.aphis.usda.gov/animal_health/emergency_management/downloads/fad_epa_disinfec_tants.pdf. Accessed August 18, 2017.
21. Krug PW, Lee LJ, Eslami AC, Larson CR, Rodriguez L. Chemical disinfection of high- consequence transboundary animal disease viruses on nonporous surfaces. *Biologicals*. 2011;39(4):231-235.
 22. Hammill AM, Conner J, Cripe TP. Oncolytic virotherapy reaches adolescence. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55(7):1253-1263.
 23. Reddy PS, Burroughs KD, Hales LM, et al. Seneca Valley virus, a systemically deliverable oncolytic picornavirus, and the treatment of neuroendocrine cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(21):1623-1633.
 24. Marcus-Sekura C, Richardson JC, Harston RK, Sane N, Sheets RL. Evaluation of the human host range of bovine and porcine viruses that may contaminate bovine serum and porcine trypsin used in the manufacture of biological products. *Biologicals*. 2011;39(6):359-369.
 25. Rademacher C, Linhares D, Kraft J, Main R. Senecavirus A Case Update. 2015; https://www.aasv.org/documents/SVA_Update16015.pdf. Accessed January 7, 2015.
 26. Rademacher C, Main R, Gauger P, Schmitt D, Kraft J. Senecavirus A (Seneca Valley Virus) in Swine - Cases at Slaughter Plants. 2016; <https://vetmed.iastate.edu/vdl/resources/client-services/pathogens/senecavirus/sva-slaughter-plants>. Accessed August 18, 2017.
 27. Baker KL, Mowrer C, Canon A, et al. Systematic epidemiological investigations of cases of Senecavirus A in US swine breeding herds. *Transbound Emerg Dis*. 2017;64(1):11-18.
 28. Canning P, Canon A, Bates JL, et al. Neonatal mortality, vesicular lesions and lameness associated with Senecavirus A in a U.S. sow farm. *Transbound Emerg Dis*. 2016;63(4):373-378.
 29. Leme RA, Zotti E, Alcantara BK, et al. Senecavirus A: an emerging vesicular infection in Brazilian pig herds. *Transbound Emerg Dis*. 2015;62(6):603-611.
 30. Vannucci FA, Linhares DC, Barcellos DE, Lam HC, Collins J, Marthaler D. Identification and complete genome of Seneca Valley virus in vesicular fluid and sera of pigs affected with idiopathic vesicular disease, Brazil. *Transbound Emerg Dis*. 2015;62(6):589-593.
 31. Wu Q, Zhao X, Chen Y, He X, Zhang G, Ma J. Complete genome sequence of Seneca Valley virus CH-01-2015 identified in China. *Genome Announc*. 2016;4(1).
 32. Wu Q, Zhao X, Bai Y, Sun B, Xie Q, Ma J. The first identification and complete genome of Senecavirus A affecting pig with idiopathic vesicular disease in China. *Transbound Emerg Dis*. 2016.
 33. Saeng-Chuto K, Rodtian P, Temeeyasen G, Wegner M, Nilubol D. The first detection of Senecavirus A in pigs in Thailand, 2016. *Transbound Emerg Dis*. 2017.
 34. International Society for Infectious Diseases (ISID). Senecavirus A Canada: (Ontario) Swine, 2016. 2016; <http://www.promedmail.org/direct.php?id=20161009.4546471>. Accessed August 8, 2017.
 35. Munday BL, Ryan FB. Vesicular lesions in swine - possible association with the feeding of marine products. *Aust Vet J*. 1982;59(6):193.
 36. Montgomery JF, Oliver RE, Poole WS. A vesiculo-bullous disease in pigs resembling foot and mouth disease. I. Field cases. *N Z Vet J*. 1987;35(3):21-26.
 37. Gibbs E, Stoddard H, Yedloutchnig R, House J, Legge M. A vesicular disease of pigs in Florida of unknown etiology. *Florida Vet J*. 1983(2):25-27.
 38. Amass S, Schneider J, Miller C, Shawky S, Stevenson G, Woodruff M. Idiopathic vesicular disease in a swine herd in Indiana. *J Swine Health Prod*. 2004;12(4):192-196.
 39. Kresse JI, Taylor WD, Stewart WW, Eernisse KA. Parvovirus infection in pigs with necrotic and vesicle-like lesions. *Vet Microbiol*. 1985;10(6):525-531.
 40. Main R, Rossow S, Gauger P, et al. Expedited look into the prevalence of Senecavirus A in US Swine (SHIC Project #15-185). Swine Health Information Center (SHIC); 2015.
 41. Joshi LR, Fernandes MH, Clement T, et al. Pathogenesis of Senecavirus A infection in finishing pigs. *J Gen Virol*. 2016;97(12):3267-3279.
 42. Montiel N, Buckley A, Guo B, et al. Vesicular disease in 9-week-old pigs experimentally infected with Senecavirus A. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(7):1246-1248.
 43. Rademacher C. Duration of Senecavirus A shedding from clinically affected and non-affected sows and piglets after a breeding herd infection (SHIC Project #15-206). Swine Health Information Center (SHIC); 2016.
 44. Tousignant SJ. Characterization of the shedding patterns of Seneca Valley virus (Senecavirus A) on one sow farm in Minnesota (SHIC Project #15-199). Swine Health Information Center (SHIC); 2016.
 45. Rudin CM, Poirier JT, Senzer NN, et al. Phase I clinical study of Seneca Valley virus (SVV-001), a replication-competent picornavirus, in advanced solid tumors with neuroendocrine features. *Clin Cancer Res*. 2011;17(4):888-895.
 46. Yu L, Baxter PA, Zhao X, et al. A single intravenous injection of oncolytic picornavirus SVV- 001 eliminates medulloblastomas in primary tumor-based orthotopic xenograft mouse models. *Neuro Oncol*. 2011;13(1):14-27.
 47. Guo B, Pineyro PE, Rademacher CJ, et al. Novel Senecavirus A in swine with vesicular disease, United States, July 2015. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(7):1325-1327.
 48. Leme RA, Oliveira TE, Alcantara BK, et al. Clinical manifestations of Senecavirus A infection in neonatal pigs, Brazil, 2015. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(7):1238-1241.
 49. Leme RA, Oliveira TE, Alfieri AF, Headley SA, Alfieri AA. Pathological, immunohistochemical and molecular

- findings associated with Senecavirus A-induced lesions in neonatal piglets. *J Comp Pathol.* 2016;155(2-3):145-155.
50. Xu W, Hole K, Goolia M, et al. Genome wide analysis of the evolution of Senecavirus A from swine clinical material and assembly yard environmental samples. *PLoS One.* 2017;12(5):e0176964.
 51. Yang M, van Bruggen R, Xu W. Generation and diagnostic application of monoclonal antibodies against Seneca Valley virus. *J Vet Diagn Invest.* 2012;24(1):42-50.
 52. Resende TP, Marthaler DG, Vannucci FA. A novel RNA-based in situ hybridization to detect Seneca Valley virus in neonatal piglets and sows affected with vesicular disease. *PLoS One.* 2017;12(4):e0173190.
 53. Pinyero P, Gimenez-Lirola L. Development of direct detection methods for in situ diagnostic of Seneca A virus (SHIC Project #15-195). Swine Health Information Center (SHIC); 2017.
 54. Laguardia-Nascimento M, Gasparini MR, Sales EB, et al. Molecular epidemiology of senecavirus A associated with vesicular disease in pigs in Brazil. *Vet J.* 2016;216:207-209.
 55. Wang L, Prarat M, Hayes J, Zhang Y. Detection and genomic characterization of Senecavirus A, Ohio, USA, 2015. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(7):1321-1323.
 56. Gimenez-Lirola LG, Rademacher C, Linhares D, et al. Serological and molecular detection of Senecavirus A associated with an outbreak of swine idiopathic vesicular disease and neonatal mortality. *J Clin Microbiol.* 2016;54(8):2082-2089.
 57. Hause BM, Myers O, Duff J, Hesse RA. Senecavirus A in pigs, United States, 2015. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(7):1323-1325.
 58. Dall Agnol AM, Otonel RAA, Leme RA, Alfieri AA, Alfieri AF. A TaqMan-based qRT-PCR assay for Senecavirus A detection in tissue samples of neonatal piglets. *Mol Cell Probes.* 2017;33:28-31.
 59. Fowler VL, Ransburgh RH, Poulsen EG, et al. Development of a novel real-time RT-PCR assay to detect Seneca Valley virus-1 associated with emerging cases of vesicular disease in pigs. *J Virol Methods.* 2016;239:34-37.
 60. Bracht AJ, O'Hearn ES, Fabian AW, Barrette RW, Sayed A. Real-time reverse transcription PCR assay for detection of Senecavirus A in swine vesicular diagnostic specimens. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146211.
 61. Diel DG, Clement T, Nelson E, et al. Characterization of Seneca Valley virus circulating in the US and in Brazil (SHIC Project #15-192). Swine Health Information Center (SHIC); 2016.
 62. Dvorak CM, Akkutay-Yoldar Z, Stone SR, Tousignant SJ, Vannucci FA, Murtaugh MP. An indirect enzyme-linked immunosorbent assay for the identification of antibodies to Senecavirus A in swine. *BMC Vet Res.* 2017;13(1):50.
 63. Lawson S, Nelson E, Diel DG, Singrey A, Clement T, Christopher-Hennings J. Development of reagents and serological assays for Seneca Valley virus (SHIC Project #15-188). Swine Health Information Center (SHIC); 2016.
 64. Goolia M, Vannucci F, Yang M, Patnayak D, Babiuk S, Nfon CK. Validation of a competitive ELISA and a virus neutralization test for the detection and confirmation of antibodies to Senecavirus A in swine sera. *J Vet Diagn Invest.* 2017;29(2):250-253.
 65. United States Department of Agriculture (USDA) Animal and Plant Health Inspection Service (APHIS). National Veterinary Services Laboratory: Foreign Animal Disease Testing - Plum Island, NY. 2015; http://www.aphis.usda.gov/animal_health/lab_info_services/downloads/FADDLDiagnosticTestin_gCatalog.pdf. Accessed August 17, 2017.
 66. United States Department of Agriculture (USDA) Animal and Plant Health Inspection Service (APHIS). U.S. National List of Reportable Animal Diseases (NLRAD). 2017; https://www.aphis.usda.gov/animal_health/nahrs/downloads/2017_nahrs_dz_list.pdf. Accessed August 10, 2017.
 67. California Department of Food and Agriculture (CDFA). List of Reportable Conditions for Animals and Animal Products. 2017; https://www.cdffa.ca.gov/ahfss/Animal_Health/pdfs/CA_Reportable_Disease_List_Poster.pdf. Accessed August 10, 2017.
 68. Canadian Food Inspection Agency (CFIA). Federally Reportable Diseases in Canada. 2017; <http://www.inspection.gc.ca/animals/terrestrial-animals/diseases/reportable/2017/eng/1329499145620/1329499272021>. Accessed August 10, 2017.
 69. World Organization for Animal Health (OIE). Terrestrial Animal Health Code. 2017; <http://www.oie.int/international-standard-setting/terrestrial-code/access-online/>. Accessed June 9, 2017.
 70. United States Animal Health Association (USAHA). Resolution 14: Research on Seneca Valley Virus. Paper presented at: 106th Annual Meeting of the United States Animal Health Association 2012; Greensboro, NC.
 71. Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução normativa n.50 de 24 de setembro de 2013. Available at: <http://www.agricultura.gov.br/assuntos/saude-animal-e-vegetal/saude-animal/arquivos-das-publicacoes-de-saude-animal/Listadedoencasanimaismdenotificacaoobrigatoria.pdf>. Acesso 5 Jul 2019.
 72. Knowles NJ, et al. The origin, Evolution and Diagnosis of Seneca Valley Virus. Open Session os the EU FMD. Cascais, Portugal, October 2016.
 73. Leme RA, Miyabe FM, Agnol AMD, Alfieri AF, Alfieri AA. A new wave of Seneca Valley virus outbreaks in Brazil. *Transbound Emerg Dis.* 2019;66(3):1101-1104.
 74. Becker DL. Análise do desempenho do sistema de vigilância sanitária animal no surto de doença vesicular em suínos no Estado de Santa Catarina – Brasil. Dissertacao de

- mestrado. Pós-Graduação em Produção e Sanidade Animal. Instituto Federal Catarinense – IFC. 2019.
75. Saporiti V, Fritzen JTT, Feronato C, Leme RA, Lobato ZIP, Alfieri AF, Alfieri AA. A ten years (2007-2016) retrospective serological survey for Seneca Valley virus infection in major pig producing states of Brazil. *Vet Res Communic*, 2017;41(4):317-321.
 76. Centro Pan-Americano de Febre Aftosa - PANAFTOSA. Organização Pan-Americana da Saúde – OPS. Escritório Regional para as Américas da Organização Mundial da Saúde – OMS. Manual de Procedimentos para a Atenção às Ocorrências de Febre Aftosa e Outras Enfermidades Vesiculares. Rio de Janeiro: 2007. Disponível em: https://www.paho.org/panaftosa/index.php?option=com_docman&view=download&alias=12-manual-procedimientos-atencion-a-ocurrencias-fiebre-aftosa-ev-2&category_slug=fiebre-aftosa-780&Itemid=518. Acesso em: 19 jul. 2019.
 77. Brasil. Ministério de Agricultura. Secretaria de Defesa Agropecuária. Departamento de Saúde Animal. Plano de Ação para Febre Aftosa – Atendimento à Notificação de Suspeita de Doença Vesicular. Volume I. Brasília: ed. Horizonte. Brasília, 2009.
 78. Appelt MA. Comunicação pessoal. Companhia Integrada de Desenvolvimento Agrícola de Santa Catarina, CIDASC. Jul de 2019.