



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CAMPUS II – AREIA-PB  
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS  
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA**

**YASMIM CRISTINE COSTA DE MEDEIROS**

**FEBRE AFTOSA: ESTUDO DA REAÇÃO VACINAL EM ANIMAIS  
PRIMOVACINADOS**

**AREIA  
2018**

**YASMIM CRISTINE COSTA DE MEDEIROS**

**FEBRE AFTOSA: ESTUDO DA REAÇÃO VACINAL EM ANIMAIS  
PRIMOVACINADOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
como requisito parcial à obtenção do título de  
Bacharel em Medicina Veterinária pela  
Universidade Federal da Paraíba.

**Orientador:** Prof. Dr. Alexandre José Alves

**AREIA  
2018**

Dedico a realização deste trabalho a Deus, meu guia e fortaleza em todos os momentos; aos meus pais e irmãos, fonte eterna de amor e equilíbrio; e a Matheus Vinícius (*in memoriam*) que, com seu exemplo de vida, nos ensinou a ter fé para nunca desistir, força para suportar as dificuldades e foco para atingir nossos objetivos.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela graça da vida e por acolher minhas fraquezas em Seu amor! Sua fidelidade ajudou-me a superar todos os obstáculos! Seus sonhos sempre serão maiores que os meus!

A meu pai, por todo amor e dedicação, por colocar minhas necessidades acima das suas e por dividir comigo o peso das responsabilidades! Sua luta diária nutriu essa conquista!

A minha mãe, pelo dom de ver estradas onde eu enxergo o fim, por encontrar-me nas vezes em que perdi a direção e por abraçar meus sonhos como se fossem seus! Seu amor sempre será meu conforto! Sua força não me permitirá fraquejar!

A Guilherme, Heitor, Maria Eduarda, João Pedro e Silvia, pelo laço de amor e companheirismo! Deus nos consagrou como irmãos para que nossas vidas caminhassem na mesma direção! Todo mérito que eu consiga alçar na vida será inteiramente dedicado a vocês!

Às minhas sobrinhas, Maria Cecília e Marianne, frutos do meu coração e presentes de Deus em minha vida, por tanto amor e carinho!

A Matheus (*in memorian*), irmão de sangue e coração, por acreditar em minha capacidade e por continuar espiritualmente ao meu lado! Eu creio e sinto!

Aos meus avós maternos e paternos, Vicente (*in memorian*) e Francisca (*in memorian*), Paulo (*in memorian*) e Dulce, pelos exemplos de vida e por todas as marcas deixadas em minha alma.

Ao professor Alexandre, pela idealização deste trabalho e por toda orientação durante sua execução.

Ao professor Walter Esfrain, pelo brilhante auxílio nas análises estatísticas.

A Daniel, Kathryn, Maurílio e Vivianny, amigos igualmente responsáveis pelos resultados aqui alcançados.

A Paulo, por ser minha família fora de casa, pelos momentos de apoio, pelas experiências acadêmicas, por compartilhar alegrias e tristezas e, sobretudo, pela amizade gerada desde o primeiro dia de aula. Seguiremos juntos até depois do fim!

Por fim, agradeço a todos que se entregaram junto a mim durante esta caminhada e me ajudaram, nas horas oportunas, a realizar meus objetivos.

“Um dos maiores prazeres da vida é fazer aquilo que um dia disseram que você não seria capaz de fazer. Se não tentar, você nunca saberá. acredite!”

Matheus Vinícius

## RESUMO

A vacinação, associada a outras medidas sanitárias, permitiu avanços significativos no combate à febre aftosa no Brasil. As principais vacinas antiaftosa atualmente disponíveis no mercado mundial apresentam veículos oleosos e adjuvantes capazes de proporcionar liberação lenta e proteção mais duradoura e precoce. Em contrapartida, seu uso pode determinar o aparecimento de danos teciduais e reações inflamatórias significativas. Frente ao atual contexto das práticas de controle e erradicação da febre aftosa no Brasil, no qual a vacinação sistemática ainda figura como a principal ferramenta, desenvolveu-se o presente estudo, com o objetivo de observar a ocorrência de reações vacinais adversas em animais primovacinais e a influência da adoção das recomendações técnicas estabelecidas pelas autoridades sanitárias em sua manifestação. Foram selecionados 29 bovinos hípidos, sendo 11 machos e 18 fêmeas, todos mestiços de raças especializadas na produção leiteira, com faixa etária inferior ou igual a seis meses de idade, nunca vacinados contra a febre aftosa, pertencentes ao setor de Bovinocultura de leite do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Federal da Paraíba. Em obediência às condutas técnicas para vacinação, realizou-se a aplicação de cinco mL da vacina no lado direito do pescoço, especificamente na porção cervical do músculo trapézio. Para este fim, foram utilizadas agulhas hipodérmicas de aço inoxidável, esterilizadas e de uso individual. No lado esquerdo do pescoço, com auxílio de seringas e agulhas hipodérmicas descartáveis, aplicou-se um volume equivalente de solução fisiológica, utilizada como placebo, segundo os mesmos critérios adotados na região contralateral. No dia zero e nos intervalos de 7, 14, 21 e 28 dias após o procedimento, foram avaliadas a temperatura corporal e a espessura da pele em ambas as regiões de aplicação. Observou-se um aumento significativo da espessura cutânea e a formação de lesões sólidas, circunscritas e salientes na região de inoculação da vacina, especialmente entre 14 e 21 dias após a vacinação, com regressão acentuada em 28 dias, sem alterações de espessura na região oposta. Variáveis como a temperatura, sexo, raça e idade não apresentaram correlação positiva com a evolução das lesões. Diante dos resultados alcançados, considerou-se que, a partir da adoção de recomendações técnicas para a execução da vacinação, a ocorrência de reações de hipersensibilidade pós-vacinal sejam aceitáveis, desde que localizadas e transitórias.

**Palavras-Chave:** Bezerros; vacina antiaftosa; hipersensibilidade;

## ABSTRACT

Vaccination, combined with other sanitary measures, has allowed significant advances in the fight against foot-and-mouth disease in Brazil. The major anti-foot-and-mouth disease vaccines currently available on the world market have oily and adjuvant vehicles capable of providing slow release and longer and earlier protection. In contrast, its use may determine the appearance of tissue damage and significant inflammatory reactions. Considering the current context of control and eradication of foot-and-mouth disease in Brazil, in which systematic vaccination is still the main tool, the present study was developed with the objective of observing the occurrence of adverse reactions to the vaccine in never vaccinated animals and the influence of the adoption of the technical recommendations established by the health authorities in their manifestation. Twenty-nine healthy cattle were selected, 11 males and 18 females, all mestizos of breeds specializing in milk production, aged less than or equal to six months of age, never vaccinated against foot-and-mouth disease, belonging to the Center's bovine cattle sector of Agricultural Sciences of the Federal University of Paraíba. In accordance with the technical guidelines for vaccination, five mL of the vaccine was applied to the right side of the neck, specifically in the cervical portion of the trapezius muscle. Sterilized stainless steel hypodermic needles were used for this purpose. On the left side of the neck, with the aid of disposable syringes and hypodermic needles, an equivalent volume of physiological solution, used as a placebo, was applied according to the same criteria adopted in the contralateral region. At day zero and in the intervals of 7, 14, 21 and 28 days after the procedure, body temperature and skin thickness were evaluated in both application regions. There was a significant increase in cutaneous thickness and formation of solid, circumscribed and salient lesions in the region of inoculation of the vaccine, especially between 14 and 21 days after vaccination, with a marked regression in 28 days, with no changes in thickness in the opposite region. Variables such as temperature, sex, race and age did not present a positive correlation with the evolution of the lesions. In view of the results achieved, it was considered that, from the adoption of technical recommendations for the execution of vaccination, the occurrence of post-vaccinal hypersensitivity reactions are acceptable, as long as they are localized and transient.

**Keywords:** Calves; foot-and-mouth disease vaccine; hypersensitivity.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> – Situação sanitária do Brasil em relação à febre aftosa segundo a OIE, 2018 ....	17
<b>Figura 2</b> – Gráfico da avaliação da espessura cutânea (mm) nos locais de inoculação de vacina e placebo entre o dia zero e o período pós-vacinal.....	27
<b>Figura 3</b> – Formação nodular em 14DPV no ponto de inoculação da vacina .....	28
<b>Figura 4</b> – Ausência de aumento de volume em 14DPV no ponto de inoculação do placebo .....	28
<b>Figura 5</b> – Gráfico da avaliação da temperatura corporal (°C) entre o dia zero e o período pós-vacinal .....	30

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela</b> – Identificação dos animais segundo ordem de vacinação, numeração do brinco, data de nascimento, sexo e raça .....	25
--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DPV	Dias Pós-vacinação
ELISA	Ensaio de Imunoabsorção Enzimática
FMDV	Vírus da Febre Aftosa ( <i>foot and mouth disease virus</i> )
IN	Instrução Normativa
MAPA	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
OIE	Organização Mundial de Saúde Animal
PANAFTOSA	Centro Pan-americano de Febre Aftosa
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PHEFA	Programa Hemisférico de Erradicação da Febre Aftosa
PNEFA	Programa Nacional de Erradicação da Febre Aftosa
SVO	Serviço Veterinário Oficial
TFC	Teste de Fixação em Complemento
USDA	Departamento de Agricultura dos Estados Unidos

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	12
1.1 OBJETIVOS .....	13
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	15
2.1 BREVE HISTÓRICO DA FEBRE AFTOSA NO BRASIL.....	15
2.2 ATUAL SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA FEBRE AFTOSA NO BRASIL.....	16
2.3 FEBRE AFTOSA .....	18
2.3.1 Etiologia.....	18
2.3.2 Epidemiologia e Transmissão .....	18
2.3.3 Patogenia.....	19
2.3.4 Sinais Clínicos .....	20
2.3.5 Diagnóstico .....	20
2.3.6 Controle e Erradicação .....	21
2.3.7 Febre Aftosa e Saúde Pública .....	21
2.4 VACINAÇÃO .....	22
<b>3. METODOLOGIA</b> .....	25
<b>4 RESULTADOS</b> .....	27
<b>5 CONCLUSÃO</b> .....	31
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	32

## 1 INTRODUÇÃO

A febre aftosa é uma enfermidade viral aguda de notificação obrigatória, naturalmente transmissível entre animais biungulados como bovinos, bubalinos, ovinos, caprinos, suínos e outras espécies nas quais há demonstração científica da infecção, a exemplo de ruminantes silvestres, elefantes e capivaras (PETTRES et al., 2007; TRECENTI, 2013). Em função de seu caráter altamente infectocontagioso, a doença encontra-se qualificada na lista A do Código Sanitário Internacional, visto que representa um importante agravo ao agronegócio dos países nos quais a pecuária atua como protagonista (GRUBMAN, 2006; SAMARA et al., 2004). Esta enfermidade é provocada pelo Vírus da Febre Aftosa (*foot and mouth disease virus*, FMDV), pertencente à família *Picornaviridae* e ao gênero *Aphthovirus* (RIEDER; BRUM, 2007).

Com um significativo potencial de transmissibilidade e morbidade, a febre aftosa é capaz de afetar a totalidade de componentes de um rebanho, além de causar mortalidade em animais jovens e perdas produtivas severas em adultos (PIRES, 2010). Estas perdas relacionam-se ao declínio direto da produção, às restrições ao comércio internacional de animais vivos e subprodutos, e aos impactos sociais desencadeados pelas ações de controle da infecção, a exemplo do sacrifício sanitário de animais positivos (RIEDER; BRUM, 2007). Assim sendo, trata-se de uma importante barreira sanitária ao comércio nacional e internacional de produtos de origem animal.

A manutenção de um serviço de defesa sanitária eficaz é fundamental para reduzir os custos e medidas necessários à contenção de um surto de febre aftosa e excluir a doença nos territórios cuja estabilidade do comércio exterior encontre-se atrelada à segurança alimentar de origem animal (GARCIA et al., 2015; TRECENTI, 2013). Atualmente, o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), com a participação dos Serviços Veterinários Oficiais (SVO) e do setor agroprodutivo são responsáveis pela execução do Programa Nacional de Erradicação e Prevenção da Febre Aftosa (PNEFA), que possui como estratégia principal a implantação e manutenção progressiva de zonas livres da doença no território brasileiro, de acordo com as diretrizes recomendadas pela Organização Mundial de Saúde Animal (OIE) e pelo Programa Hemisférico de Erradicação da Febre Aftosa (PHEFA).

No Brasil, a institucionalização do combate à doença iniciou-se na década de 60, a partir da organização de campanhas de vacinação em regiões específicas (LYRA; SILVA, 2004). Segundo o MAPA, sua atual condição sanitária revela a existência de uma zona livre de febre aftosa sem vacinação e uma zona livre com vacinação, reconhecidas

internacionalmente pela OIE (BRASIL, 2018c). A versão inicial do novo Plano Estratégico para o cumprimento do PNEFA durante os próximos dez anos justifica a vigência de programas de imunização como medida profilática quando há evidências ou risco não desprezível de transmissão ou introdução de uma doença em um território. Ao mesmo tempo, frente às novas diretrizes do PHEFA, com o propósito de conquistar e manter uma condição sanitária sustentável, o referido plano objetiva ampliar paulatinamente as zonas livres sem vacinação, de modo a proteger o patrimônio pecuário nacional (BRASIL, 2017).

Atualmente, o Brasil possui um rebanho de 219 milhões de bovinos e bubalinos que, em sua maioria, encontra-se distribuído em unidades federativas livres de febre aftosa com vacinação (BRASIL, 2018b). Ao longo dos últimos anos, observou-se um aumento crescente da participação brasileira no agronegócio mundial, principalmente devido aos programas de controle epidemiológico para doenças de notificação obrigatória que, em meio às medidas propostas, torna o uso da vacinação sistemática um manejo rotineiro nas propriedades. Para Garcia et al. (2015), a associação entre um programa oficial de controle da febre aftosa com vacinação obrigatória e o cumprimento dos procedimentos preconizados pela OIE garantiram à mercadoria brasileira a segurança necessária à exportação.

De acordo com os estudos de Cloete et al. (2008), as principais vacinas contra a febre aftosa atualmente disponíveis no mercado mundial são inativadas. Estas apresentam veículos oleosos e adjuvantes capazes de proporcionar liberação lenta e proteção mais duradoura e precoce. Em contrapartida, seu uso pode determinar o aparecimento de danos teciduais e reações inflamatórias.

Acredita-se que, devido à maior esporadicidade das ocorrências e avanços das zonas livres de febre aftosa na América do Sul, a vacinação obrigatória tenha prazo limitado. Entretanto, Garcia et al. (2015) afirmam que as principais estratégias de controle ainda são baseadas no emprego de medidas sanitárias e de vacinação profilática do rebanho bovino.

Embora o passo esperado, depois de uma ausência prolongada de focos, seja avançar para o status de país ou zona livre de febre aftosa sem vacinação, não pode ser ignorada a experiência histórica negativa com o processo de suspensão da vacinação realizada entre o final dos anos 90 e início de 2000, particularmente na sub-região do Cone-Sul, que evidenciou padrões de transmissão transfronteiriça do agente, chegando a avançar para uma epidemia de grandes proporções. Por isso, a abordagem dos programas nacionais precisa considerar a perspectiva de risco (BRASIL, 2017).

## 1.1 OBJETIVOS

Frente ao atual contexto das práticas de controle e erradicação da febre aftosa em vigência no Brasil, no qual a vacinação é a principal ferramenta, desenvolveu-se o presente estudo, com a finalidade de observar a ocorrência de reações vacinais adversas em animais primovacinados. Além disso, através da adoção das recomendações técnicas legalmente estabelecidas pelas autoridades sanitárias, que envolvem desde a manipulação, transporte, conservação, dose, higienização, local até a via de aplicação da vacina, objetivou-se verificar o grau de redução destas reações.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 BREVE HISTÓRICO DA FEBRE AFTOSA NO BRASIL

Nos primórdios do século XIX, a febre aftosa encontrava-se disseminada entre rebanhos bovinos da Europa, fato que instigou as investigações sobre sua etiologia. Os trabalhos iniciais objetivaram a caracterização de diferentes isolados e sorotipos, a reprodução da enfermidade em animais de laboratório e o desenvolvimento de vacinas. No continente americano, o primeiro registro da presença do vírus foi realizado em 1870, nos Estados Unidos e, posteriormente, na Argentina (1865, 1867 e 1870), Uruguai (1870) e Chile (1871) (LYRA; SILVA, 2004). No Brasil, a doença emergiu nos estados do Rio Grande do Sul e Minas Gerais, em 1895 e, na primeira metade do século XX, alcançou outros estados brasileiros e países da América do Sul (RIEDER; BRUM, 2007).

Segundo Lyra e Silva (2004), a primeira ocorrência de febre aftosa no Brasil esteve associada à importação massiva de bovinos de raças europeias para o fortalecimento da indústria frigorífica nacional. Apesar de presentes desde a colonização, tais importações carregaram a doença somente quando esta afetou os rebanhos da Península Ibérica no século XIX. Desde então, os sorotipos A, O e C foram os únicos diagnosticados no país. Destes, o tipo A destacou-se nas principais epidemias, enquanto o tipo C foi menos incidente (BORTOT; ZAPPA, 2013).

A identificação da doença contribuiu para a criação do Ministério da Agricultura, em 1909. Em 1934, o referido órgão investiu na prevenção contra a enfermidade, publicando o Regulamento do Serviço de Defesa Sanitária Animal. Nos anos 1950, foram definidas as instruções específicas para o controle da doença, incluindo as campanhas de vacinação, posteriormente iniciadas em 1965. Neste período, houve a primeira Conferência Nacional de Febre Aftosa e a normatização da profilaxia da doença, com destaque ao controle sistemático pela produção de vacinas, notificação de focos e diagnósticos. Nos anos 70, a implantação de um sistema de informação com alta capacidade de vigilância revelou um maior número de focos. Além disso, atenção especial foi conferida ao controle de qualidade da vacina e identificação das áreas de risco por meio da associação do trânsito animal à ocorrência da doença. Na década de 80, a redução dos focos foi o principal marco (BRASIL, 2017). No estudo da ocorrência da febre aftosa no país, Lyra e Silva (2004) afirmam que esta redução tornou-se possível pela identificação e controle das áreas endêmicas e através do uso de

vacina de qualidade. Segundo Teixeira e Maia (2008), os programas de erradicação foram determinantes no combate à doença e na redução dos focos durante a referida década.

Nos anos 90, destacou-se a substituição da política de controle pela política de erradicação (PETTRES et al., 2007), o que resultou na implantação progressiva de zonas livres com vacinação, com base na regionalização dos sistemas produtivos organizados em circuitos pecuários independentes, associada às características epidemiológicas da doença. Assim sendo, as formas de produção pecuária e o trânsito animal foram considerados como fatores determinantes na disseminação. Esta constatação mostrou-se relevante para a compreensão da distribuição espacial da doença e possibilitou a execução de políticas públicas específicas para cada região (LYRA; SILVA, 2004).

Em 2017, o Mapa lançou uma nova versão do PNEFA, com o principal objetivo de garantir o status de país livre da febre aftosa e ampliar as zonas livres sem vacinação, de modo a conferir proteção ao patrimônio pecuário nacional e beneficiar a sociedade (BRASIL, 2017).

## 2.2 ATUAL SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA FEBRE AFTOSA NO BRASIL

Atualmente, o Brasil destaca-se cada vez mais no mercado internacional de produtos de origem animal, sobretudo em função do melhoramento progressivo da condição sanitária dos rebanhos. Isso se deve, em grande parte, aos programas de controle para doenças de notificação obrigatória, a exemplo da febre aftosa.

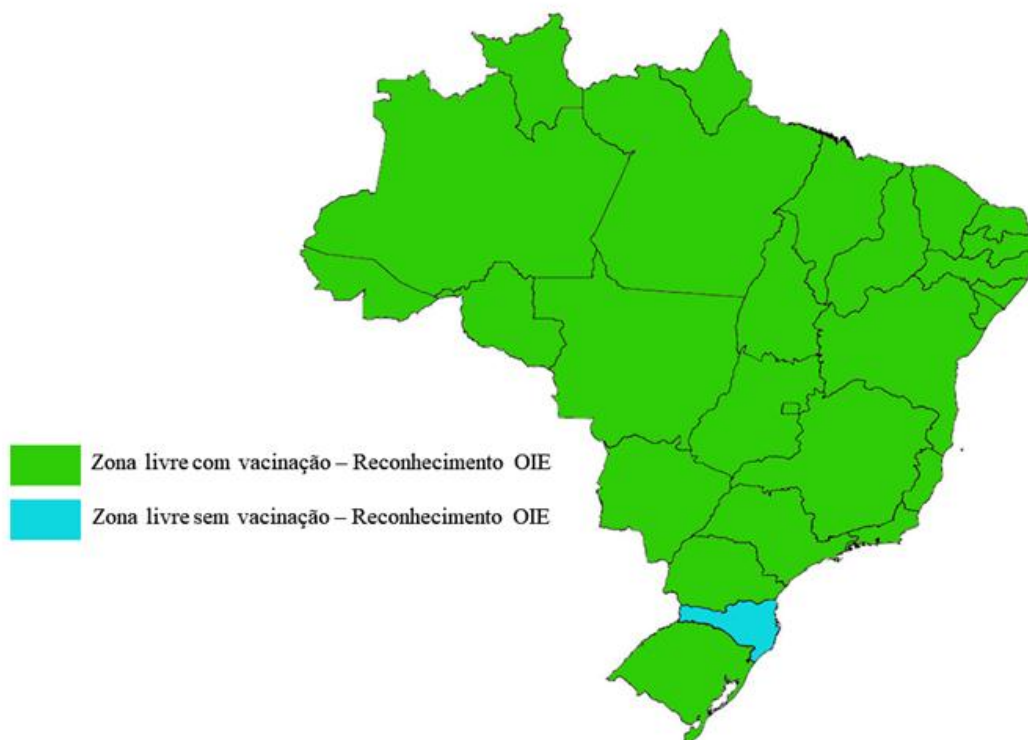
Em nível mundial, a situação epidemiológica da enfermidade está diretamente associada ao desenvolvimento econômico de cada região. Enquanto alguns países apresentam surtos esporádicos com maior ou menor frequência, como se observa na América do Sul, outros nunca registraram ou erradicaram a presença do agente (RIEDER; BRUM, 2007).

Durante muitos anos, a vacinação massiva dos rebanhos bovinos na região Sul da América possibilitou o controle da enfermidade e a aparente erradicação do vírus. Após alguns anos da interrupção dos programas de imunização, na tentativa de se ampliar as áreas livres da doença sem vacinação, criou-se uma arriscada situação epidemiológica devido à existência de populações bovinas suscetíveis ao agente, aliada à deterioração dos serviços veterinários, à falta de conscientização da sociedade em geral, ao intenso movimento de pessoas e à abertura de fronteiras comerciais entre países. Tal conjuntura proporcionou a disseminação do vírus entre rebanhos e regiões, alterando o mapa da distribuição da doença

ao longo das últimas décadas. Nos dias atuais, grande parte dos países da região é considerada livre de febre aftosa principalmente com programas de vacinação (BRASIL, 2017).

No Brasil, diversos estudos soropidemiológicos comprovam a eliminação da doença clínica há mais de 11 anos, o que se justifica pela efetivação das ações do PNEFA, principalmente através das campanhas de vacinação em todo o país. As últimas ocorrências, que envolveram os sorotipos A e O, foram registradas no Rio Grande do Sul (2001), no Acre (1999), no Pará (2004), no Paraná e no Mato Grosso do Sul (2006). No Amazonas, mais precisamente no município de Careiro da Várzea (2004), foi isolado o vírus C pela última vez no continente. Após a restituição dos status sanitários suspensos, foram definidas quatro zonas em relação à doença: uma zona livre com vacinação, uma zona livre sem vacinação, uma zona não livre e uma zona de proteção (BRASIL, 2017).

Segundo a OIE, a atual situação sanitária do Brasil para a febre aftosa compreende uma zona livre sem vacinação, restrita ao estado de Santa Catarina, e uma zona livre com vacinação, que compreende as demais unidades federativas (BRASIL, 2018c).



**Figura 1.** Situação sanitária do Brasil em relação à febre aftosa segundo a OIE, 2018. Fonte: Arquivo pessoal (2018).

De acordo com dados do Ministério da Agricultura (BRASIL, 2018c), as zonas livres de febre aftosa com vacinação representam mais de 90% do território nacional e 98% do rebanho bovino e bubalino brasileiro.

## 2.3 FEBRE AFTOSA

### 2.3.1 Etiologia

As partículas víricas dos Picornavírus são icosaédricas, não envelopadas, com 25 a 30nm de diâmetro. O genoma consiste em uma molécula de RNA de fita simples e polaridade positiva. O capsídeo possui uma superfície externa regular, é perfeitamente simétrico e composto por 60 unidades estruturais ou protômeros. Cada protômero é formado por uma cópia das proteínas estruturais VP1, VP2, VP3 e VP4 (RIEDER; BRUM, 2007).

O vírus da febre aftosa apresenta sete sorotipos distintos classificados em A, O, C, SAT1, SAT2, SAT3 e Ásia1. Cada tipo possui um amplo número de subtipos antigenicamente relacionados e sorologicamente distintos, com diferentes graus de virulência, especialmente entre os tipos A e O. Apesar da semelhança quanto ao desenvolvimento da manifestação clínica, os sorotipos exibem diferentes distribuições geográficas e situações epidemiológicas. Enquanto os tipos A, O e C são prevalentes em todos os continentes onde ocorre a doença, o SAT1 é encontrado na África e na Ásia, SAT2 e SAT3 na África e Ásia1 na Ásia. A inexistência de imunidade cruzada representa uma importante dificuldade aos programas de vacinação (RADOSTITS, 2010).

Por ser relativamente pequeno, não envelopado e apresentar um ciclo replicativo acelerado, este vírus possui certa resistência ambiental, sobretudo em baixas temperaturas e relativa umidade, e é propagado de forma muito eficaz, o que requer a adoção de medidas drásticas de interdição territorial frente à confirmação de casos suspeitos. Apesar da resistência à maioria das condições ambientais, o vírus é rapidamente inativado por pH abaixo de 6,5, pela luz solar e por temperaturas muito elevadas (SMITH, 2006).

### 2.3.2 Epidemiologia e Transmissão

Em geral, a doença acontece na forma de surtos rapidamente disseminados. Sua transmissão ocorre por contato direto entre animais suscetíveis e animais infectados e pelo contato indireto com fômites ou subprodutos contaminados. A disseminação acontece através

das secreções e excreções oriundas de animais infectados ou indiretamente por meio de pessoas, veículos, equipamentos, entre outros. Durante a infecção, o vírus é excretado nos tecidos e fluidos das lesões, na saliva, ar expirado, secreções nasais, sangue, leite, sêmen e urina (RIEDER; BRUM, 2007).

Riet-Corrêa et al. (2001) afirmam que, em condições naturais, a principal forma de transmissão entre bovinos ocorre pela via respiratória através de aerossóis. A via oral é especialmente importante para suínos e bezerros. Outras vias comprovadamente envolvidas na infecção natural, como a genital e a conjuntival, não possuem relevância no mecanismo de transmissão.

### **2.3.3 Patogenia**

Nos bovinos, a maioria das infecções inicia-se pela penetração do agente nas vias respiratórias superiores, seguida de uma multiplicação inicial na mucosa da orofaringe. A seguir, o vírus pode se disseminar localmente e replicar nas vias aéreas inferiores, inclusive nos pulmões, de onde atinge a corrente sanguínea através dos alvéolos pulmonares. Além disso, o vírus pode penetrar por soluções de continuidade na pele do focinho, das patas e tetas. A viremia máxima ocorre nas primeiras 72 horas juntamente ao surgimento de vesículas na mucosa oral, epitélio lingual, espaço interdigital e região coronária do casco e úbere (RIEDER; BRUM, 2007; RIET-CORRÊA et al., 2001).

Entretanto, pode-se observar excreção viral no leite e na saliva por até 24 horas antes do surgimento de vesículas orais. Nesta fase, os animais representam importantes fontes de infecção, uma vez que outras excreções, como urina, fezes e sêmen podem estar igualmente infectadas anteriormente à manifestação clínica da doença. A excreção viral também é descrita após o desaparecimento dos sinais clínicos. Mas, a máxima infectividade acontece concomitantemente ao período de ruptura das vesículas. A partir da evolução dos sinais clínicos, há um considerável declínio da excreção viral devido ao surgimento e aumento progressivo dos níveis de anticorpos neutralizantes (RADOSTITS, 2010).

Segundo Rieder e Brum (2007), o período de incubação varia entre dois e 21 dias. Para Radostits et al. (2010), nos casos típicos a campo, este período oscila entre um e sete dias. De acordo com Pires (2010), o período de incubação da enfermidade é variável e depende diretamente da amostra viral, da dose infectante, da via de transmissão, das condições de manejo e da espécie envolvida. Os índices de mortalidade são relativamente altos em animais jovens, provavelmente devido ao comprometimento do músculo cardíaco. O

vírus também pode replicar-se e produzir lesões nos pilares do rúmen. A doença é iniciada por queda prévia na produção de leite, febre alta, anorexia e estomatite dolorosa aguda. A produção de leite é afetada em função das lesões na pele do úbere e da replicação do vírus na glândula mamária. Casos de aborto podem acontecer secundariamente às consequências sistêmicas da infecção, sem resultar da infecção fetal (RIET-CORRÊA et al., 2001).

#### **2.3.4 Sinais clínicos**

Clinicamente, a doença se manifesta pela formação de vesículas no tecido epitelial devido à replicação viral. Estas são preenchidas com fluido, albergam altas concentrações de vírus e variam de 0,5 a 1 cm de diâmetro (RIEDER; BRUM, 2007). Em geral, os sinais clínicos são precedidos por um período de depressão associado à viremia. As lesões vesiculares podem localizar-se na cavidade oral, língua, narinas, espaço interdigital, banda coronária do casco e tetas. Salivação excessiva e descarga nasal podem ser observadas concomitantemente ao desenvolvimento das vesículas. Com a progressão das lesões, há rompimento vesicular com formação de áreas ulceradas e erodidas que rapidamente cicatrizam. O quadro clínico pode ser agravado por infecções secundárias que se instalam antes da resolução completa. Conseqüentemente às lesões, observa-se febre alta, anorexia, dificuldade de movimentação e amamentação, laminite e deformidades ou perda completa do casco (RIET-CORRÊA et al., 2001).

Em geral, apesar de os animais acometidos não representarem riscos de infecção a uma população suscetível após a ruptura das vesículas, alguns podem permanecer como portadores (RADOSTITS et al., 2010). Os portadores são animais convalescentes ou com infecção subclínica, nos quais o vírus da febre aftosa persiste na região faríngea por mais de quatro semanas após a infecção (PETTRES et al., 2007). Acredita-se que sua participação no início de surtos é consideravelmente irrelevante (RIEDER; BRUM, 2007).

#### **2.3.5 Diagnóstico**

As características de alta infecciosidade somadas às implicações sanitárias da infecção demandam um diagnóstico urgente e preciso. A suspeita de febre aftosa deve ser considerada sempre que houver doença vesicular em ruminantes ou suínos. O diagnóstico é confirmado pela identificação do vírus ou de antígenos virais em tecidos e fluidos de animais infectados. Em casos suspeitos, a notificação do serviço oficial veterinário é obrigatória.

Os métodos diagnósticos de eleição incluem cultura tecidual, Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (ELISA), Teste de Fixação em Complemento (TFC) e/ou teste com antígenos associados à infecção viral. Atualmente, o PCR é o método padrão para detecção e tipagem viral nos laboratórios de referência (RADOSTITS et al., 2010).

### **2.3.6 Controle e erradicação**

As medidas de controle e erradicação variam conforme a situação epidemiológica da região. Entretanto, é válido ressaltar a necessidade de adoção de medidas efetivas para evitar a disseminação viral a partir de um foco. Frente aos casos confirmados, tanto os animais acometidos quanto os contactantes devem ser sacrificados e posteriormente incinerados ou enterrados (PIRES, 2010). Dada a confirmação, a propriedade ou região é interditada, com proibição de saída e entrada de animais ou produtos capazes de veicular a infecção. Em seguida, procede-se a desinfecção das instalações e equipamentos.

Em áreas livres, a adoção de medidas preventivas contínuas e sistemáticas para evitar a introdução do vírus, como barreiras sanitárias, restrição ao trânsito de animais oriundos de áreas de risco, desinfecção, quarentena, vacinação, campanhas educativas e programas de vigilância e combate são extremamente necessárias. As ações de controle e erradicação devem ser constantemente revistas e atualizadas conforme o surgimento de novos casos. Assim como o monitoramento da situação epidemiológica local e mundial, as práticas de vigilância, diagnóstico e controle devem ser priorizadas em qualquer situação (RIEDER; BRUM, 2007).

### **2.3.7 Febre aftosa e saúde pública**

Quanto a implicações zoonóticas, acredita-se que os humanos sejam ligeiramente suscetíveis à infecção (RADOSTITS et al., 2010). Entretanto, a doença não representa ameaça a vida humana (PETTRES et al., 2007). Para Bortot e Zappa (2013), a febre aftosa é considerada uma zoonose, embora o homem raramente se infecte. De acordo com Rieder e Brum (2007), apesar da escassez, existem relatos da infecção em humanos que manipularam grandes concentrações do vírus e desenvolveram algum tipo de lesão clínica, sem comprovação do agente causal. Segundo Backer et al. (2012) e Pituco (2005), o impacto da febre aftosa sobre a saúde pública é significativo principalmente do ponto de vista social e

econômico, em função dos efeitos negativos sobre a produção, produtividade e rentabilidade pecuária.

Apesar da existência de recursos tecnológicos capazes de diagnosticar e erradicar esta enfermidade observa-se que estes ainda são insuficientes para controlar sua morbidade, especialmente nos países em desenvolvimento. Portanto, considera-se que a questão da febre aftosa ainda é impactante, e inexistem perspectivas para sua total eliminação no âmbito da saúde animal em um futuro próximo (ROCHA, 2012).

## 2.4 VACINAÇÃO

A vacinação representa um importante componente dos programas nacionais de erradicação e controle da febre aftosa. Associada a outras medidas sanitárias, esta prática permitiu avanços significativos no combate à enfermidade. Sua utilização é válida tanto para a redução gradativa da circulação viral em regiões endêmicas como para impedir a propagação viral nos casos de surtos, uma vez que reduz expressivamente a excreção viral. Nas áreas endêmicas, sua eficácia é proporcional à cobertura vacinal (RIEDER; BRUM, 2007).

No Brasil, o cronograma de vacinação ocorre oficialmente nos meses de maio e novembro (BATAGLIOLI, 2017). Mas, conforme critérios do MAPA, a vacinação dos rebanhos bovinos e bubalinos poderá ser semestral ou anual. Atualmente, os esquemas de vacinação empregados no país incluem a vacinação semestral de todo o rebanho bovino e bubalino, adotada na grande maioria das unidades federativas, ou a vacinação estratificada, na qual a imunização dos animais cuja faixa etária seja inferior a 24 meses de idade é realizada de duas a três vezes ao ano, enquanto os animais com idade superior a 24 meses são vacinados uma vez ao ano. Nas regiões do país onde as condições climáticas e geográficas não admitem nenhuma das estratégias supracitadas, como o Pantanal, o Arquipélago do Marajó, a Ilha do Bananal e o Amapá, somente uma vacinação anual de todo o rebanho é realizada (BRASIL, 2017).

A aquisição, aplicação e declaração da vacinação junto ao SVO competem ao produtor. Para garantir uma adequada imunização dos animais, este deverá obedecer ao calendário oficial, adquirir somente vacinas idôneas, conservar o produto em temperaturas de 2 a 8°C até o momento da aplicação, respeitar a dose, o local e a via de aplicação indicados nos rótulos e bulas, utilizar agulhas e seringas limpas e bem conservadas e manejar os animais com o mínimo de estresse. Ao SVO, cabe supervisionar a qualidade da vacina produzida, assim como fiscalizar, controlar e orientar as atividades de comercialização e de utilização do

produto. Nas unidades federativas, a execução e o controle das campanhas de vacinação são de responsabilidade dos serviços veterinários estaduais (BRASIL, 2005).

As vacinas contra a febre aftosa são produzidas a partir de preparações virais cultivadas em células, quimicamente inativadas e combinadas com adjuvantes. Em geral, seus componentes devem refletir a situação epidemiológica de cada região (RADOSTITS, 2010; RIEDER; BRUM, 2007). Sendo assim, a maioria das vacinas disponíveis no Brasil e na América do Sul é trivalente, contendo amostras virais purificadas e inativadas de A24 Cruzeiro, O1 Campos e C3 Indaial, emulsificadas em veículo oleoso. A eficácia das vacinas oleosas foi observada através de estudos desenvolvidos pelo Centro Pan-americano de Febre Aftosa (PANAFTOSA) em associação ao Centro de Doenças do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA) e apoiados pelos países da América do Sul. Assim sendo, comprovou-se que estas promovem uma titulação de anticorpos mais alta e duradoura se comparadas às vacinas aquosas (BRASIL, 2005).

A maioria das vacinas apresenta a saponina em sua composição, utilizada como adjuvante para potencializar a resposta imune (TRECENZI, 2013). A adição de saponina à vacina oleosa deu-se principalmente para antecipar a data de avaliação da potência vacinal. A saponina atua como imunostimulador, que aumenta a produção de citocinas e estimulam a indução de Th1 ou Th2 por meio de uma coestimulação aumentada (TIZARD, 2009). Pesquisas demonstram que a presença deste adjuvante na vacina oleosa aumentou significativamente os títulos de anticorpos após a imunização (CLOETE et al., 2008).

Acredita-se que, tanto o veículo oleoso quanto a saponina predisõem o surgimento de reações de hipersensibilidade pós-vacinais, sobretudo por via intramuscular (MARQUES et al., 2012). Frente a esta situação, sob a justificativa de que tais reações ocasionam prejuízos significativos à indústria pecuária nacional e às exportações, várias entidades representativas do setor privado apontam para a necessidade de reformulação das vacinas antiaftosa, incluindo a remoção da saponina, a redução do volume da dose de 5 para 2 mL, a recomendação da aplicação exclusivamente por via subcutânea e a suspensão do sorotipo C, dada a ausência de surtos por esta cepa desde 2004. A justificativa para estas alterações encontra-se na necessidade de minimizar a ocorrência de reações vacinais e, consequentemente, os prejuízos à economia e ao bem-estar animal.

De acordo com a Instrução Normativa nº 11 de 18 de janeiro de 2018, que revoga a IN nº 50, de 23 de setembro de 2008 e dispõe sobre a produção, controle da qualidade, comercialização e emprego de vacinas contra a febre aftosa no Brasil, estas serão produzidas a partir das cepas de vírus devidamente autorizadas pelo MAPA. O referido documento afirma

que os substratos e ingredientes utilizados na produção e controle da qualidade das vacinas devem estar de acordo com os padrões de reconhecimento técnico-científico internacional. Relata, ainda, que serão comercializadas as partidas de vacina contra a febre aftosa previamente submetidas e aprovadas nos processos de controle de esterilidade, de vírus residual ativo, tolerância, potência, pesquisa de anticorpos contra proteínas não estruturais e estabilidade da emulsão (BRASIL, 2018a).

A imunidade induzida pela vacinação confere proteção à doença clínica e não é esterilizante. Portanto, os animais vacinados e desafiados com o vírus são igualmente infectados. No caso dos ruminantes, estes podem tornar-se portadores. O pico de produção de anticorpos é atingido após quatro ou cinco semanas da aplicação. Animais jovens respondem satisfatoriamente à vacinação, porém, em razão da imunidade materna interferir na resposta, recomenda-se vacinar somente animais com idade superior a dois meses (RIEDER; BRUM, 2007). Trabalhos realizados pelo PANAFTOSA comprovam a importância da vacinação de bovinos e bubalinos já no primeiro mês de vida. A vacinação prematura, apesar de não ser capaz de produzir anticorpos circulantes em níveis protetores, objetiva preparar os animais para uma resposta mais intensa e de maior duração após a revacinação (BRASIL, 2005).

### 3 METODOLOGIA

Para a execução do presente estudo, foram selecionados apenas os bovinos considerados hígidos através de exame clínico baseado na metodologia proposta por Rosenberger (1993), com faixa etária inferior ou igual a seis meses de idade, nunca vacinados contra a febre aftosa, pertencentes ao setor de Bovinocultura de leite do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Federal da Paraíba.

A vacinação obedeceu ao calendário preconizado pelo MAPA para o estado da Paraíba, segundo os critérios da referida autoridade. Assim sendo, a primeira parte do estudo realizou-se em novembro, durante a segunda etapa da campanha de vacinação do ano de 2017, onde foram vacinados 21 animais. No segundo momento do experimento, a vacinação foi realizada no mês de maio, que corresponde à primeira etapa da campanha de 2018, envolvendo 8 animais. Ao total, foram vacinados 29 animais, sendo 11 machos e 18 fêmeas, todos mestiços de raças especializadas na produção leiteira.

**Tabela.** Identificação dos animais segundo ordem de vacinação, numeração do brinco, data de nascimento, sexo e raça.

ANIMAL	NASCIMENTO	SEXO	RAÇA
1. 713	11/04/17	F	Girolando 3/4
2. 715	10/05/17	F	Girolando 5/8
3. 716	24/05/17	F	Girolando 1/2
4. 717	01/06/17	M	Girolando 3/4
5. 718	02/06/17	F	Jersolando
6. 719	04/06/17	M	Girsey
7. 720	13/06/17	M	Girolando 3/4
8. 721	10/07/17	F	Girolando 5/8
9. 722	10/07/17	M	Girolando 5/8
10. 723	28/07/17	M	Girolando 3/4
11. 724	01/08/17	F	Girolando 5/8
12. 726	11/08/17	F	Girolando 5/8
13. 727	14/08/17	F	Jersolando
14. 729	18/08/17	F	Girolando 5/8
15. 732	21/10/17	M	Holandês 7/8
16. 733	25/10/17	F	Girolando 5/8
17. 734	26/10/17	M	Girolando 5/8
18. 735	27/10/17	M	Jersolando
19. 736	31/10/17	M	Holandês 7/8
20. 739	13/11/17	F	Holandês 7/8
21. 740	15/11/17	F	Jersey
22. 742	26/11/17	F	Jersolando
23. 745	11/12/17	F	Jersolando
24. 1812	22/04/18	F	Girolando 3/4
25. 1813	26/04/18	F	Girolando 5/8

26. 1814	11/05/18	M	Girolando 5/8
27. 1815	15/05/18	F	Jersolando
28. 1816	15/05/18	F	Girolando 3/4
29. 1817	17/05/18	M	Girolando 5/8

Fonte: Arquivo Pessoal, 2018.

Previamente à vacinação, as agulhas e pistolas de aço inoxidável foram esterilizadas em água fervente por vinte minutos e, posteriormente, acondicionadas em recipientes limpos e fechados para minimizar os riscos de contaminação. Foram utilizadas agulhas hipodérmicas 15x15. Os animais foram mecanicamente contidos em posição quadrupedal, de modo a limitar movimentos inoportunos e evitar falhas durante o procedimento.

Foram utilizados frascos de 50 mL (10 doses) da vacina trivalente Aftovacin Oleosa®, fabricada pelo laboratório MSD Saúde Animal. Estes foram adequadamente transportados, conservados e refrigerados. Seguindo as informações técnicas do produto, a imunização foi realizada na dose de 5 mililitros, por via subcutânea, no lado direito do pescoço, especificamente na porção cervical do músculo trapézio. No lado esquerdo do pescoço, com auxílio de seringas descartáveis e agulhas hipodérmicas 15x15 de aço inoxidável esterilizadas, aplicou-se um volume equivalente de solução fisiológica, utilizada como placebo, segundo os mesmos critérios adotados na região contralateral. Os referidos locais foram identificados com placas e fotografados para auxiliar a análise dos resultados.

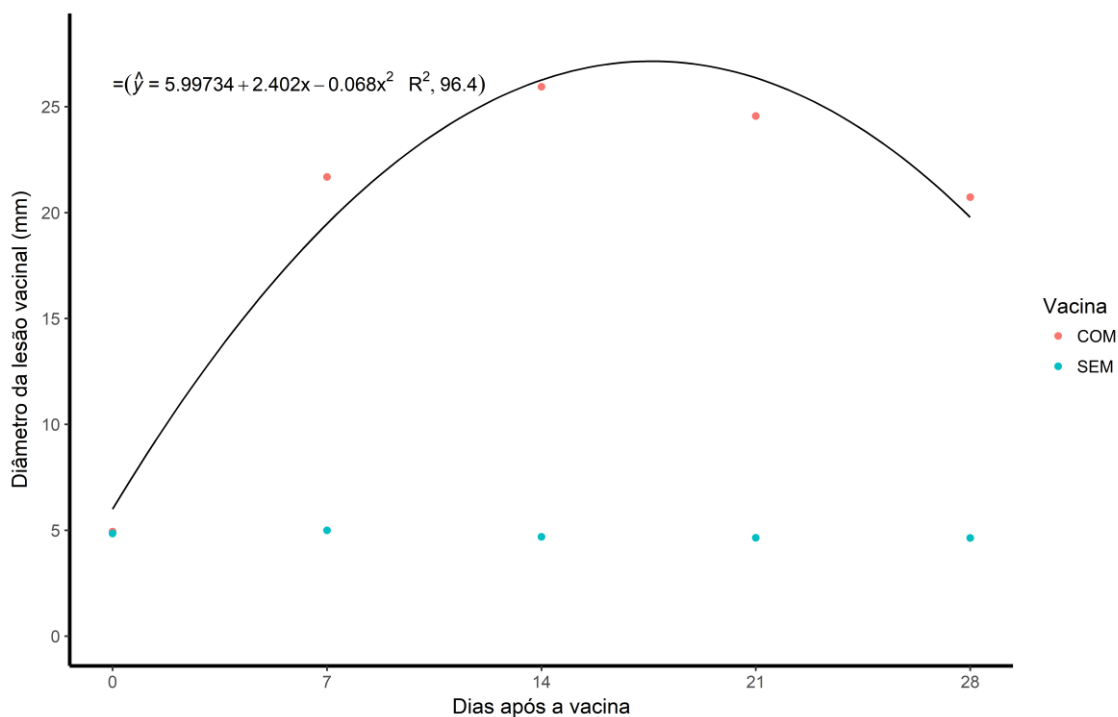
A espessura da pele da região correspondente às aplicações de ambos os lados do pescoço e a temperatura corpórea foram verificadas com auxílio de cutímetro e termômetro digital, respectivamente. Tais aferições foram realizadas no dia zero e nos intervalos de 7, 14, 21 e 28 dias pós-vacinação (DPV).

Durante o estudo, os animais foram manejados no período da manhã após a alimentação, para reduzir tanto o estresse inerente à contenção e à manipulação como o estresse térmico.

## 4 RESULTADOS

No dia zero em ambas as etapas do experimento, foram verificadas as espessuras de pele da região lateral direita e esquerda do pescoço, especificamente no ponto de inoculação da vacina e do placebo, e a temperatura corporal de todos os animais. No referido momento, os 21 animais examinados na primeira fase apresentaram uma média de 5 mm de espessura do lado direito e 4,8 mm do lado esquerdo. Quanto à temperatura, observou-se uma média de 39,3°C. Na segunda fase do estudo, os oito animais avaliados apresentaram uma espessura de pele média de 4,7 mm em ambos os lados do pescoço. A temperatura, por sua vez, apresentou uma média de 39°C. Os parâmetros supracitados foram reavaliados em 7, 14, 21 e 28DPV.

Considerado a totalidade dos animais avaliados, observou-se um aumento significativo da espessura cutânea no ponto de aplicação da vacina desde os primeiros 7DPV, com aumento máximo entre 14 e 21DPV e regressão progressiva a partir deste último intervalo. Após 28DPV, a regressão tornou-se cada vez mais acentuada. Na região de inoculação do placebo, não foram identificadas alterações de espessura, que se manteve constante ao longo das observações.



**Figura 2.** Gráfico da avaliação da espessura cutânea (mm) nos locais de inoculação da vacina e do placebo entre o dia zero e o período pós-vacinal.

Através da palpação da região aumentada, identificou-se a presença de lesões sólidas, circunscritas e salientes que, segundo Lucas (2014), correspondem a nódulos. Para Tizard (2009), o aumento de volume local é o principal efeito secundário à vacinação. O autor considera que as reações vacinais surgem por ação de adjuvantes ou veículos oleosos que, na grande maioria, são compostos por emulsões capazes de induzir uma reação inflamatória local crônica ao redor da substância inoculada. Frente à ausência de calor, dor e flutuação na avaliação física em todos os intervalos, descartou-se a formação de abscesso (LUCAS, 2014).



**Figura 3.** Formação nodular em 14DPV no ponto de inoculação da vacina. Fonte: Arquivo pessoal, 2018.



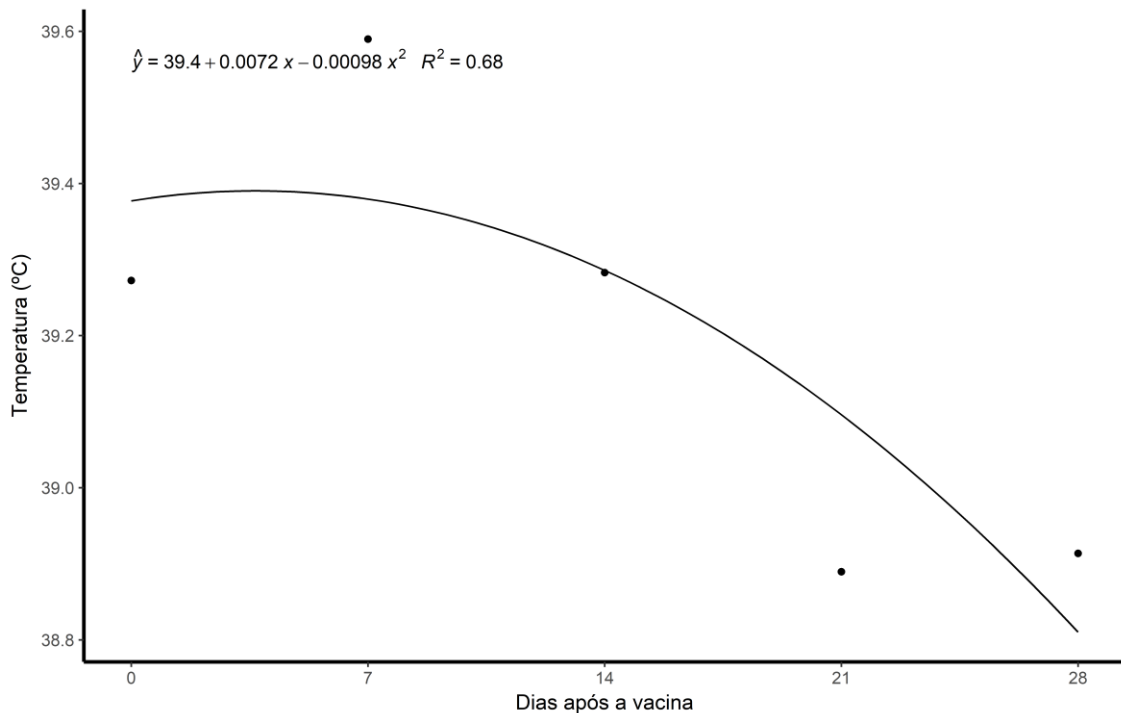
**Figura 4.** Ausência de aumento de volume em 14DPV no ponto de inoculação do placebo. Fonte: Arquivo pessoal, 2018.

Com base nas diretrizes do PANAFTOSA e no regulamento técnico da produção e controle de qualidade de vacinas antiaftosa, o surgimento de nódulos no local da aplicação é aceitável. No Capítulo VII, que discorre sobre os testes de tolerância à vacina, a IN nº 11 de 18 de janeiro de 2018 estabelece que, quando administrada, esta não deve produzir sinais clínicos de febre aftosa ou qualquer reação indesejável local ou sistêmica na espécie alvo. Mas, na ocorrência de nódulos, os mesmos não deverão apresentar área superior a 45 cm<sup>2</sup> (BRASIL, 2018a).

Tizard (2009) afirma que as reações inflamatórias temporárias são necessárias para a indução de uma resposta imune protetora e eficaz, sobretudo quando se trata de vacinas inativadas a base de antígenos múltiplos. Em resposta à vacinação, podem ocorrer reações de hipersensibilidade do tipo IV e, mais comumente, a formação de granuloma no local da inoculação. Isso se deve ao fato de que as vacinas inativadas apresentam doses maiores de antígenos e adjuvantes, tornando-as mais propensas a produzir reações adversas (CARON et al., 2005).

Leal et al. (2014) associam o surgimento de reações pós-vacinais ao adjuvante em meio oleoso. Para os autores, as boas práticas de vacinação não excluem a possibilidade do aparecimento destas reações, conforme se constatou nos resultados deste trabalho. Em contrapartida, quando a vacinação é inadequada, as reações inflamatórias tornam-se exacerbadas e ocasionam graves prejuízos à integridade física dos animais e à produtividade (MARQUES et al., 2012; UBIALI, 2011).

Segundo análise de variância pelo método de Satterthwaite (R CORE TEAM, 2017), a temperatura apresentou correlação negativa com a evolução das lesões. Portanto, observou-se que o aumento progressivo das lesões não implicou na elevação concomitante da temperatura. Do contrário, houve uma redução da temperatura ao longo do período pós-vacinal.



**Figura 5.** Gráfico da avaliação da temperatura corporal (°C) entre o dia zero e o período pós-vacinal.

Segundo Radostits (2010), a temperatura corporal fisiológica de bezerros varia entre 38,5 e 39,5°C. Entretanto, é válido destacar que, em condições normais, esta pode ser influenciada por fatores internos e externos, tais como variação nictemeral (variações observadas entre temperaturas matinais e vespertinas de acordo com a atividade do animal), ingestão de alimentos, ingestão de água, idade, sexo, estado nutricional, temperatura ambiental e esforços físicos (FEITOSA, 2014).

Observou-se, ainda, correlação negativa entre reações vacinais, sexo, raça e idade. Em resposta à vacinação, todos os animais apresentaram igualmente reações locais, em maior ou menor intensidade, que evoluíram e persistiram cerca de 21 dias após a vacinação, com posterior regressão. A variação do diâmetro das lesões justifica-se em função das características de hipersensibilidade individual, uma vez que todos foram sistematicamente vacinados conforme um mesmo protocolo.

## 5. CONCLUSÃO

Diante dos resultados expostos, considerou-se que, a partir da adoção de todas as recomendações técnicas para a execução da vacinação contra a febre aftosa, a ocorrência de reações de hipersensibilidade pós-vacinal são aceitáveis, desde que localizadas e transitórias.

Em outras palavras, é possível afirmar que, em razão de sua composição, a capacidade de induzir reações no local de aplicação é inerente à vacina antiaftosa.

## REFERÊNCIAS

- BACKER, J. A.; HAGENAARS, T. J.; NODELIJK, G; VAN ROERMUND, H. J. W. Vaccination against foot-and-mouth disease I: Epidemiological consequences. **Preventive Veterinary Medicine**, Amsterdam, v. 107, n. 1, p.27-40, 2012. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167587712001687>>. Acesso em: 23 mai. 2018.
- BATAGLIOLI, W; DIAS, I. C. P; SILVA, D. R; BOAS FILHO, D. V; HYPPOLITO, G. G. Revisão da Eficácia e Monitoramento Sorológico de Bovinos Vacinados para Febre Aftosa em Zonas Livres no Brasil. **Intellectus: Revista Acadêmica Digital**, [s. l.], Volume Especial de Medicina Veterinária, n. 39, p. 91-111, jul./set. 2017. Disponível em: < <http://www.revistaintellectus.com.br/DownloadArtigo.ashx?codigo=793>>. Acesso em: 23 mai. 2018.
- BRASIL. **Instrução Normativa n.11, de 18 de janeiro de 2018**. Estabelece o Regulamento Técnico para a Produção, Controle da Qualidade, Comercialização e Emprego de Vacinas contra a febre aftosa. Diário Oficial da União, ed. 15, seção 1, p. 4-5. 2018a. Disponível em: < <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=22/01/2018&jornal=515&pagina=4>>. Acesso em: 23 mai. 2018.
- \_\_\_\_\_. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. Departamento de Defesa Animal. **Dados de rebanho bovino e bubalino do Brasil em 2017**. 2018b. Disponível em: < [http://www.agricultura.gov.br/assuntos/saude-animal-e-vegetal/saude-animal/programas-de-saude-animal/febre-aftosa/documentos-febre-aftosa/DadosderebanhobovinoebubalinodoBrasil\\_2017.pdf](http://www.agricultura.gov.br/assuntos/saude-animal-e-vegetal/saude-animal/programas-de-saude-animal/febre-aftosa/documentos-febre-aftosa/DadosderebanhobovinoebubalinodoBrasil_2017.pdf)>. Acesso em: 26 mai. 2018.
- \_\_\_\_\_. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Maggi recebe na OIE certificado do Brasil livre da aftosa com vacinação**. 2018c. Disponível em: < <http://www.agricultura.gov.br/noticias/maggi-recebe-na-oie-certificado-do-brasil-livre-da-aftosa-com-vacinacao>>. Acesso em: 04 jul. 2018.
- \_\_\_\_\_. **Orientações para fiscalização do comércio de vacinas contra a febre aftosa e para controle e avaliação das etapas de vacinação**. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Brasília, DF: 2005. Disponível em: < <http://www.agricultura.gov.br/assuntos/saude-animal-e-vegetal/saude-animal/programas-de-saude-animal/febre-aftosa/documentos-febre-aftosa/orientacoes-para-fiscalizacao-do-comercio-de-vacinas-contra-a-febre-aftosa-e-para-controle-e-avaliacao-das-etapas-de-vacinacao.pdf>>. Acesso em: 10 mar. 2018.
- \_\_\_\_\_. **Programa Nacional de Erradicação e Prevenção da Febre Aftosa - Pnefa: Plano Estratégico 2017-2026**. Brasília, DF, v. 1, p. 183, jul. 2017. 2017. Disponível em:

[http://www.agricultura.gov.br/assuntos/saude-animal-e-vegetal/saude-animal/programas-de-saude-animal/febre-aftosa/pnefa-2017-2026/arquivos/PNEFA\\_Plano\\_Estratgico\\_2017\\_2026.pdf](http://www.agricultura.gov.br/assuntos/saude-animal-e-vegetal/saude-animal/programas-de-saude-animal/febre-aftosa/pnefa-2017-2026/arquivos/PNEFA_Plano_Estratgico_2017_2026.pdf)>. Acesso em: 10 mar. 2018.

BORTOT, D. C; ZAPPA, V. Febre Aftosa: Revisão de Literatura. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**. Garça, SP, Ano XI, n. 20, p. (irregular), jan. 2013.

Disponível em:

<[http://faef.revista.inf.br/imagens\\_arquivos/arquivos\\_destaque/cQyqLX2hvW9LHur\\_2013-6-21-15-44-53.pdf](http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/cQyqLX2hvW9LHur_2013-6-21-15-44-53.pdf)>. Acesso em: 23 mai. 2018.

CARON, L. et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor does not increase the potency or efficacy of a foot-and-mouth disease virus subunit vaccine. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 25, n. 3, p. 150-158, jul./set. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/pvb/v25n3/a05v25n3.pdf>>. Acesso em: 23 mai. 2018.

CLOETE, M. et al. Evaluation of different adjuvants for foot-and-mouth disease vaccine containing all the SAT serotypes. **Onderstepoort Journal Of Veterinary Research**. África do Sul, v.75, p. 17-31. 10 set. 2008. Disponível em:

<<http://www.scielo.org.za/pdf/ojvr/v75n1/03.pdf>>. Acesso em: 10 mar. 2018.

FEITOSA, F. L. F. Exame Físico Geral ou de Rotina. In: FEITOSA, F. L. F. **Semiologia Veterinária: A Arte do Diagnóstico**. São Paulo: Roca, 2014.

GARCIA, D. C. C. et al. Impactos do Surto de Febre Aftosa de 2005 sobre as exportações de Carne Bovina Brasileira. **Ciência Animal Brasileira**. Goiânia, v. 16, n. 04, p. 525-537, out/dez. 2015. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/cab/v16n4/1809-6891-cab-16-04-0525.pdf>>. Acesso em: 10 mar. 2018.

GRUBMAN, M. J. New approaches to control foot-and-mouth disease: antivirals and novel vaccines. **Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias**. [s. l.], vol. 19, p. 341-346, mai. 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.org.co/pdf/rccp/v19n3/v19n3a10.pdf>>. Acesso em: 10 mar. 2018.

LEAL, P.V. et al. Estimativas de perdas econômicas causadas por reação granulomatosa local após uso de vacina oleosa contra febre aftosa em bovinos de Mato Grosso do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. Rio de Janeiro, n. 34, v. 8, p. 738-742, 2014. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-736X2014000800005&script=sci\\_abstract&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-736X2014000800005&script=sci_abstract&tlng=pt)>. Acesso em: 10 mar. 2018.

LYRA, T. M. P; SILVA, J. A. A Febre Aftosa no Brasil: 1960-2002. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. Brasília, DF, v. 56, n. 5, p. 565-576, ago. 2004.

Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-09352004000500001](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-09352004000500001)>. Acesso em: 10 mar. 2018.

LUCAS, R. Semiologia da Pele. In: FEITOSA, F. L. **Semiologia Veterinária: A Arte do Diagnóstico**. São Paulo: Roca, 2014.

MARQUES, A. L. A. et al. Compressão medular em bovinos associada à vacinação contra febre aftosa. **Ciência Rural**. Santa Maria, v.42, n. 10, p. 1851-1854, out. 2012. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-09352004000500001](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-09352004000500001)>. Acesso em: 10 mar. 2018.

PETTRES, B. M; MACHADO, L. C. P; HÖTZEL, M. J; LYRA, T. M. P. Foot-and-Mouth Disease Eradication Policy: Social Impact and Animal Welfare. **Revista Internacional Interdisciplinar Interthesis**. Florianópolis, SC. v. 4, n. 02, p. 101-135, jul./dez. 2007. Disponível em: <<https://periodicos.ufsc.br/index.php/interthesis/article/view/626/10862>>. Acesso em: 10 mar. 2018.

PIRES, A.V. **Bovinocultura de corte**. Piracicaba: FEALQ, 2010. Vol. II.

PITUCO, E. M. **A importância da febre aftosa em saúde pública**. São Paulo: Instituto Biológico, out. 2005. Disponível em: <[http://www.biologico.sp.gov.br/artigos\\_ok.php?id\\_artigo=17](http://www.biologico.sp.gov.br/artigos_ok.php?id_artigo=17)>. Acesso em: 10 mar. 2018.

RADOSTITS, O. M. et al. **Clínica Veterinária: Um Tratado de Doenças dos Bovinos, Ovinos, Suínos, Caprinos e Equinos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

R CORE TEAM (2017). **R: A language and environment for statistical computing**. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Disponível em: <<https://www.R-project.org/>>. Acesso em: 26 jun. 2018.

RIEDER, E. BRUM, M. C. S. Picornaviridae. In: FLORES, E. F. (Organizador) **Virologia Veterinária**. Santa Maria: Editora UFSM, 2007. 537-557.

RIET-CORRÊA, F. et al. **Doenças de Ruminantes e Equinos**. São Paulo: Livraria Varela, 2001. Vol. I.

ROCHA, W. V. **A febre aftosa e seu plano de contingência no Brasil**. Goiânia, 2012. Disponível em: <[https://ppgca.evz.ufg.br/up/67/o/A\\_FEBRE\\_AFTOSA\\_E\\_SEU\\_PLANO\\_DE\\_CONTINGENCIA\\_NO\\_BRASIL.pdf?1352721595](https://ppgca.evz.ufg.br/up/67/o/A_FEBRE_AFTOSA_E_SEU_PLANO_DE_CONTINGENCIA_NO_BRASIL.pdf?1352721595)>. Acesso em: 25 mai. 2018.

ROSENBERGER, G. **Exame Clínico dos Bovinos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993.

RUEDA, C. B. et al. Identification of factors associated with increased excretion of foot-and-mouth disease virus. **Preventive Veterinary Medicine**. The Netherlands, v.113, p. 23-33, jan. 2014. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167587713002997>>. Acesso em: 10 mar. 2018.

SAMARA, S. I. et al. Implicações Técnicas da Vacinação na Resposta Imune Contra o Vírus da Febre Aftosa. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**. Jaboticabal, SP, n. 41, p. 375-378, jun. 2004. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-95962004000600003](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-95962004000600003)>. Acesso em: 10 mar. 2018.

SMITH, B.P. **Tratado de medicina interna de grandes animais**. São Paulo: Ed. Manole, 2006.

TEIXEIRA, G.S; MAIA, S.F. Impacto da febre aftosa no preço da arroba do boi gordo, recebido pelo produtor no Brasil. [s. l.]. **Revista de Economia e Agronegócio**, v. 6, n. 2. Disponível em: <<http://www.repositorio.furg.br/bitstream/handle/1/840/IMPACTO%20DA%20FEBRE%20AFTOSA%20NO%20PRE%20C3%87O%20DA.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 10 mar. 2018.

TIZARD, I. R. **Imunologia veterinária: uma introdução**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

TRECENTI, A. S. Febre Aftosa – Revisão de Literatura. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**. Garça, SP, Ano XI, n. 21, jul. 2013. Disponível em: <[http://faef.revista.inf.br/imagens\\_arquivos/arquivos\\_destaque/eAHOKgOKxibxZcy\\_2013-8-13-17-4-22.pdf](http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/eAHOKgOKxibxZcy_2013-8-13-17-4-22.pdf)>. Acesso em: 14 jun. 2018.

UBIALI, D. G. et al. Spinal cord compression in cattle after the use of an oily vaccine. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. Cuiabá, MT, v. 31, p. 997-999, nov. 2011. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-736X2011001100010](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-736X2011001100010)>. Acesso em: 10 mar. 2018