

**REVISÃO DA EFICÁCIA E MONITORAMENTO SOROLÓGICO DE BOVINOS
VACINADOS PARA FEBRE AFTOSA EM ZONAS LIVRES NO BRASIL**

Review of the effectiveness and serological monitoring of cattle vaccinated for FMD
in free zones in Brazil

BATAGLIOLI, Wilian

Faculdade de Jaguariúna

DIAS, Isabela Cristina Pinheiro

Faculdade de Jaguariúna

SILVA, Daniela Rodrigues

Faculdade de Jaguariúna

BOAS FILHO, David Vilas

Orientador

HYPOLITO, Guilherme Geraldi

Co-orientador

Resumo

A febre aftosa é uma zoonose causada pelo vírus da família Picornavirus, do gênero *Aphthovirus*. Sua transmissão se dá por aerossóis, água, alimentos e fômites. Acomete animais de casco fendido como bovinos, ovinos, caprinos e suínos. A vacinação é a principal ferramenta no combate contra a enfermidade. O MAPA realiza estudos de monitoramento sorológico a fim de certificarem-se da resposta imune frente à aplicação da vacina em regiões consideradas livres com vacinação. Com base nos relatórios disponibilizados pelo MAPA, foi realizado um estudo para verificar a titulação de anticorpos vacinais e consequente resposta imune do rebanho brasileiro.

Palavras-chave: Febre-aftosa, vacinação, erradicação.

Abstract

FMD (Foot-and-mouth disease) is a zoonotic disease caused by the virus Picornavirus family, *Aphthovirus* genre. Its transmission occurs by aerosol, water, food and fomites. It affects cloven-hoofed animals such as cattle, sheep, goats and pigs. Vaccination is the main tool in the fight against the disease. The ministry of agriculture authorities conducts studies of serological monitoring in order to satisfy themselves of the immune response against the application of the vaccine in regions considered free with vaccination. Based on reports provided by the agriculture ministry, a study was conducted to verify the titration of vaccine antibodies and subsequent immune response of the Brazilian herd.

Descriptions: Foot-and-Mouth-Disease, Vaccination, Eradication.

Introdução

A febre aftosa surgiu no Brasil como consequência do transporte de gados europeus (CANAL RURAL, 2014) e no início do século XX essa enfermidade havia se tornada endêmica no país. Em 1960 ocorreu o primeiro programa de luta contra a Febre Aftosa, implantando-se infraestrutura laboratorial, treinamento de pessoal, conscientização dos produtores, produção de vacinas e notificação de áreas com presença da enfermidade (LYRA & SILVA, 2004). A última ocorrência da doença ocorreu em 2006 no Mato Grosso do Sul e Paraná. Atualmente o Brasil possui 25 estados reconhecidos como livres de febre aftosa (GUEDES, 2014).

A febre aftosa é uma doença viral causada pelo vírus da família Picornavirus, do gênero *Aphthovirus* e é altamente contagiosa, sendo transmitida com alto potencial. A principal forma de transmissão se dá pelos aerossóis e também pode ser transmitido por água, alimentos e fômites. (TRECENZI & ZAPPA, 2013). Acomete facilmente animais biungulados, ou seja, aqueles que possuem casco fendido como bovinos, ovinos, caprinos e suínos (BORTOT & ZAPPA, 2013). Foi apresentada susceptibilidade entre as espécies não biunguladas como elefantes e capivaras (ANDRADE JÚNIOR, et al., 2008; FRANÇA, R. P., 2012). Caracteriza-se por febre e pela formação de vesículas, erosões e úlceras na cavidade oral, epitélio da língua, nasal e mamário, região coronária dos cascos e área interdigital dos indivíduos acometidos (BORTOT & ZAPPA, 2013). A febre aftosa é uma zoonose, que representa importante ameaça para população, devido ao seu impacto que afeta a saúde pública, reduz a produtividade dos rebanhos e disponibilidade de alimentos proteicos. Apresenta efeitos sobre o comércio exterior impactando sobre a economia de diversos países, onde a confiabilidade dos alimentos de origem animal demonstra a relação que existe entre a saúde pública e bem estar sócio econômico (PITUCO, 2005; ANDRADE JÚNIOR et al., 2008). A doença leva a grandes perdas na produção de leite e de carne, podendo causar também abortos, mortes e menor capacidade de produção de animais afetados. Devido a isto, o controle da febre aftosa é de extrema importância no comércio dos produtos derivados de animais (BORTOT & ZAPPA, 2013). A vacinação é a principal ferramenta no combate contra a enfermidade. A vacina induz a imunidade com o pico de produção de anticorpos por volta de quatro ou cinco semanas da aplicação (FLORES, 2008).

No Código Sanitário Internacional a febre aftosa está classificada na lista A, devido ao fato de ser altamente infectocontagiosa, colocando em risco a economia

de países onde a pecuária tem grande importância. No Capítulo 2 do referido código, essa organização determina os quesitos necessários para enquadramento em uma das situações, quais sejam, país livre de febre aftosa sem vacinação, país livre de febre aftosa com vacinação, zona livre de febre aftosa sem vacinação, zona livre de febre aftosa com vacinação, zona de vigilância, zona tampão e, país e zona infectada (SAMARA et al., 2004).

O Brasil pode ser considerado como potencial produtor de bovinos e bubalinos do mundo com um rebanho de aproximadamente 215 milhões de cabeças, com os estados de Mato Grosso e Minas Gerais seguidos do Pará e Goiás liderando essa lista (BRASIL, 2015a). O país conta atualmente com a atuação do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) e serviços de médicos veterinários nos estados para atuação do Programa Nacional de Prevenção e Erradicação e Prevenção da Febre Aftosa (PNEFA), que tem como principal objetivo a inserção e verificação das zonas livres do país de acordo com a Organização Mundial de Saúde Animal (OIE) (BRASIL, 2016a).

O departamento de saúde animal dentro do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (DSA/ SDA/ MAPA) e os serviços veterinários estaduais realizam estudos de monitoramento sorológico desde 2007 previstos pela Instrução Normativa Nº44 de 2 de Outubro de 2007, e realizaram novos estudos atuais, para avaliação da circulação viral e de eficiência da vacinação para febre aftosa na zona livre de vacinação, afim de certificarem-se da resposta imune animal frente a aplicação da vacina. (BRASIL 2015a).

Objetivo

Este trabalho tem como objetivo analisar os resultados atuais obtidos do PNEFA via vacinação em zonas livres do Brasil, por meio dos relatórios disponibilizados pelo MAPA.

Desenvolvimento

A febre aftosa foi registrada pela primeira vez na Itália no século XVI e no século XIX começou a aparecer em outros países da Europa, na Ásia, na África e na América, espalhando-se mundialmente, devido ao transporte de gados europeus (CANAL RURAL, 2014). No século XIX, surgiu o postulado de Koch, que se baseava em identificar e isolar microrganismos, inocular em animais susceptíveis e apresentar os sinais clínicos e lesões que explicavam a doença, e nessa teoria o único foco era o agente causal, o que não explicava como a doença ocorria em diferentes regiões, impedindo a erradicação (LYRA & SILVA, 2004).

Desde o começo do século XX, essa enfermidade era endêmica no Brasil, isto contribuiu em 1909 para a criação do Ministério da Agricultura e apenas em 1950 foram criadas normas de prevenção da enfermidade, ocorrendo na mesma década a Primeira Convenção Nacional de Febre Aftosa. Na década de 60 ocorreu o primeiro programa de luta contra a febre aftosa, a partir disso houve implantação de infraestrutura laboratorial, treinamento de pessoal e conscientização de produtores, foram produzidas vacinas, notificações de áreas endêmicas e diagnósticos de casos (LYRA & SILVA, 2004).

A relação e interação do agente com o hospedeiro e o meio ambiente, baseada na "Teoria Ecológica" surgiu na década de 70. Esta teoria descreveu como áreas endêmicas espalhavam a doença, criando assim quatro ecossistemas: livre da doença, de ocorrência esporádica, ocorrência endêmica (áreas primárias) e ocorrência endêmica (áreas secundárias). Em 1971, implantou-se sistema de informação e assim se pode notar o aumento de focos decorrente da movimentação de animais susceptíveis (ASTUDILLO & ZOTELLE, 1993). A redução de focos marcou a década de 80, com menor mortalidade e morbidade (LYRA & SILVA, 2004), pois se descobriu que a proliferação da doença se dava pela movimentação dos bovinos (LYRA & SILVA, 2004), e na década de 90, iniciou-se a política de erradicação com ações em cada região do Brasil, com o objetivo de país livre (LYRA & SILVA, 2004) com marcante trabalho do Conselho Nacional da Pecuária de Corte (CNPIC) e grande participação do setor privado, reduzindo os focos e melhorando a situação do Brasil frente a doença (GUEDES, 2014).

A partir do ano 2000, a ideia de erradicação se consolidou a partir de trabalhos de levantamento de dados e ações de campo para investigações sorológicas (GUEDES, 2014). A última ocorrência de febre aftosa no Brasil foi registrada em 2006, no estado de Mato Grosso do Sul e Paraná, entre 2007 a 2012 não existiram ocorrência de focos de febre aftosa no país. A evolução do Brasil em relação à luta para erradicar a febre aftosa é visível, situação atual do país são 25 estados brasileiros reconhecidos como livre de febre aftosa, que correspondem a 77,2% do território nacional. O estado nacional que é reconhecido desde 2007 pela OIE como zona livre de febre aftosa sem vacinação é Santa Catarina (GUEDES, S.C, 2014; FRANÇA, R. P, 2012). Os estados que não são considerados zonas livres são Amapá, Roraima e parte do Amazonas.

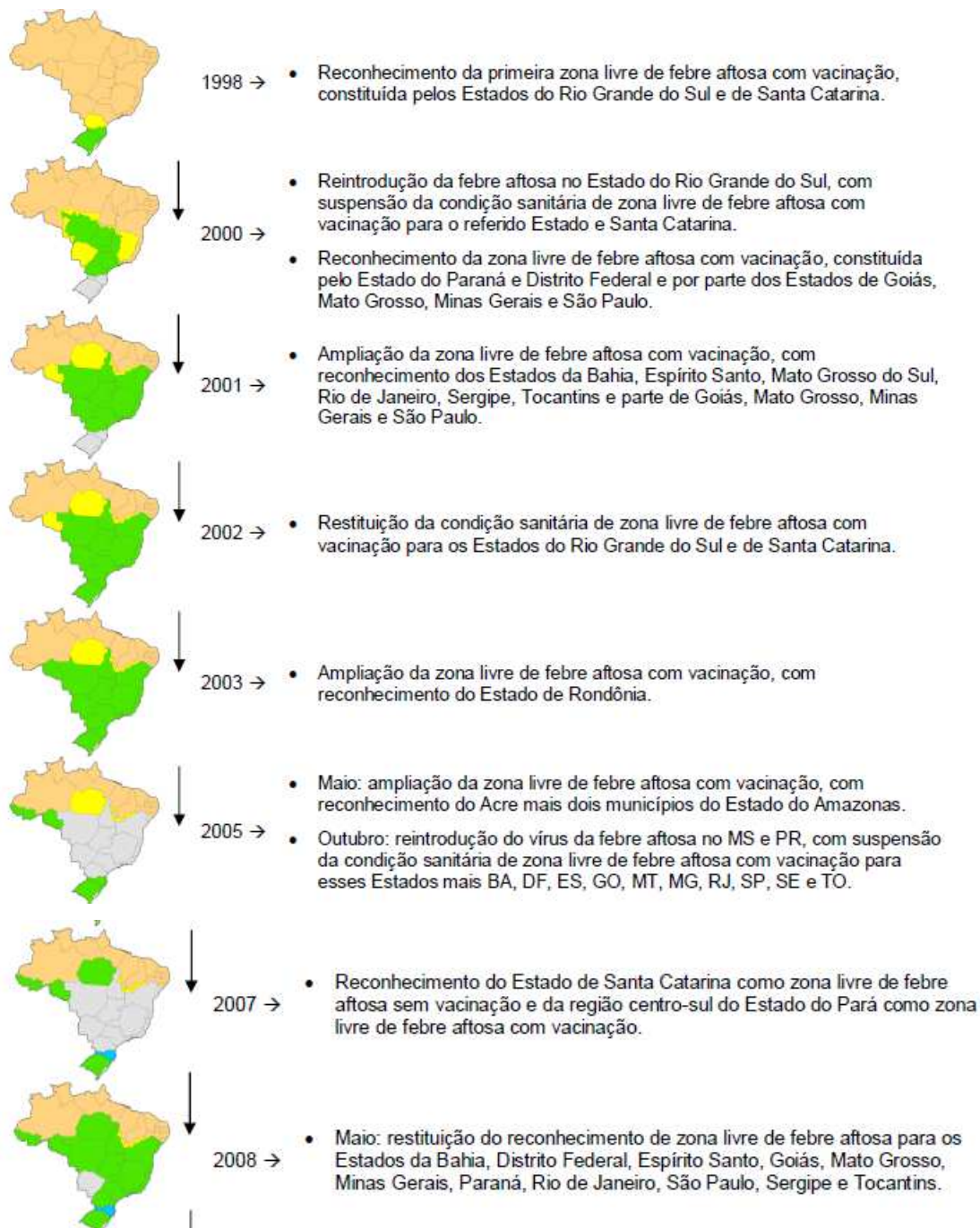
A febre aftosa é enfermidade infectocontagiosa que apresenta grande poder de disseminação, causada por um vírus do gênero *Aphtovirus* e da família Picornaviridae. Acomete naturalmente animais biungulados, ou seja, aqueles que possuem casco fendido como bovinos, ovinos, caprinos e suínos (BORTOT & ZAPPA, 2013). Foi apresentada susceptibilidade entre as espécies não biungulados como elefantes e capivaras (ANDRADE JÚNIOR, et al., 2008; FRANÇA, R. P, 2012; RIET-CORREA, 2001). A febre aftosa é uma zoonose, que representa importante ameaça para população, devido ao seu impacto que afeta a saúde da população, reduz a produtividade dos rebanhos e disponibilidade de alimentos proteicos. Apresenta efeitos sobre o comércio exterior impactando sobre a economia de diversos países, onde a confiabilidade dos alimentos de origem animal demonstra a relação que existe entre a saúde pública e bem estar sócio econômico (PITUCO, 2005; ANDRADE JÚNIOR et al., 2008). Em 1922 foram descobertos os dois primeiros tipos diferentes pela imunologia, denominados O (Oise) e A (Alemanha), pois foram levados para outras regiões através de bovinos precedentes da Alemanha. Em 1926 descobriu-se mais um tipo de estirpe de vírus, denominado C. O tipo O possui 11 subtipos e o enquanto o tipo A possui 32. Já o tipo C não apresenta formação de subtipos. Alguns subtipos são variantes que rapidamente desaparecem e outros são muito resistentes. (BEER, 1999). Atualmente existem 7 sorotipos de vírus que possuem uma variedade grande de subtipos e amostra, como não ocorre a imunidade cruzada entre os sorotipos a imunidade para um tipo de sorotipo não resulta em proteção contra os outros ,apresentando dificuldade na erradicação e controle da enfermidade, os sorotipos dos vírus são ASIA1, ocorre no Oriente Médio e Extremo Oriente, O, A e C, que ocorre na América do Sul e SAT1, SAT2 e SAT3, que ocorrem no Continente Africano (RIET-CORREA 2001; RADOSTITS, et al., 2002).

Conforme a Organização Mundial da Saúde Animal (OIE), cada sorotipo viral é composto por vários subtipos antigenicamente distintos, o que gera uma constante mutação e constante seleção de hospedeiros.

Foi criado então pela Organização Mundial de Saúde (OMS) com o objetivo de orientação técnica, pesquisas e estratégias para controle e erradicação de Febre Aftosa, o Plano Hemisférico de Erradicação da Febre Aftosa (PHEFA) em 1988, que tem citado planos de controle para áreas consideradas afetadas e livres em todo o território sul americano. Foi criado também em 1973 a Comissão Sul Americana para a luta contra a Febre Aftosa e o Centro Científico da OMS Pan

Americana (COSALFA) para apoiar e cooperar com os países membros. É de responsabilidade dos países fornecerem ao COSALFA tendo como mediador a PANAFTOSA, documentação necessária contendo informações de planos nacionais de ação em seu referido país. (OPAS/OMS, 2016).

O Brasil foi criando gradativamente zonas livres da doença (esquema aprovado pela OIE) devido às atividades de gerenciamento do PNEFA pelos Serviços Veterinários locais (SVEs), conforme esquema abaixo:



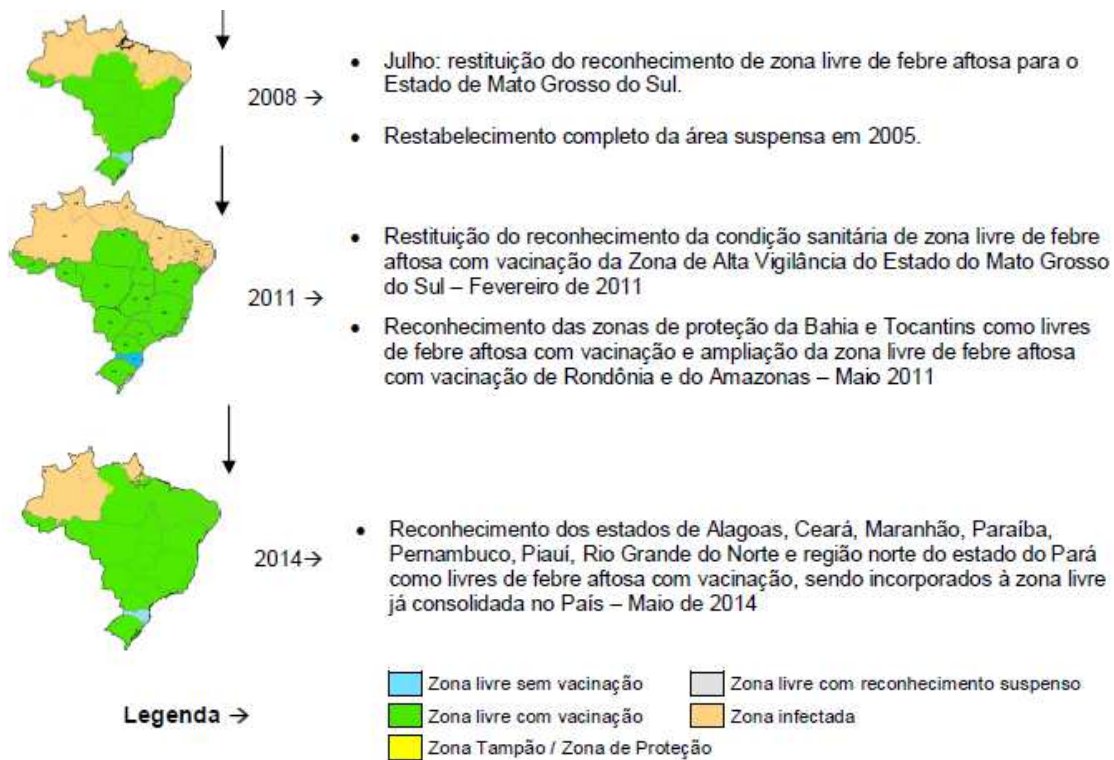


Figura 1: Evolução cronológica das zonas reconhecidas livres de febre aftosa pela Organização Mundial de Saúde Animal, Brasil, 1998 a 2014.

Fonte: BRASIL, Maio 2014.

O programa de vacinação de febre aftosa da América do Sul é igual ao instituído no continente europeu em 1991, tal programa está relacionado à vacinação de animais adultos que ocorre anualmente e a de bezerros que ocorre a cada seis meses, sendo iniciada por volta dos quatro meses de idade. É de grande valia, evitar a vacinação de bezerros que apresentam anticorpos maternos provenientes do colostro, pois esse grupo não responde à vacinação. A vacinação de bezerros provindos de mães vacinadas deve ocorrer com seis meses e quando completar dez meses de idade, as recomendações para bezerros provindos de mães não vacinadas devem ocorrer com quatro meses e revacinar aos oito meses de idade. (RADOSTITS, et al., 2002). O atual programa de vacinação de febre aftosa instituído no Brasil ocorre anualmente, nos meses de maio e novembro, sendo obrigatória a vacinação de animais recém-nascidos (ADAPAR, 2015).

Conforme calendário instituído pelo MAPA, os grupos de animais a serem vacinados são divididos pela faixa etária sendo que:

- Grupo 1: vacinação de todo o rebanho bovino e bubalino
- Grupo 2: vacinação de animais com menos de 12 meses (não aplicada)

- Grupo 3: vacinação com animais com idade de 24 meses
- Grupo 4: vacinação anual de todo o rebanho bovino e bubalino

UF	JAN	FEV	MAR	ABR	MAI	JUN	JUL	AGO	SET	OUT	NOV	DEZ
ACRE ^(a)					3						1	
ALAGOAS					1						1	
AMAPÁ ^(b)									4	4	4	
AMAZONAS ^(a)			1	1	1		1	1			1	
BAHIA					1						3	
CEARÁ					1						1	
DISTRITO FEDERAL					1						3	
ESPIRITO SANTO					3						1	
GOIÁS					1						3	
MARANHÃO					1						1	
MATO GROSSO ^(d)					3						1	4
MATO GROSSO DO SUL ^(a)					1	4					3	4
MINAS GERAIS					1						3	
PARÁ ^(f)			1	1	1		1	1	4	4	1	
PARAÍBA					1						1	
PARANÁ					3						1	
PERNAMBUCO					1						1	
PIAUI					1						1	
RIO DE JANEIRO					1						3	
RIO GRANDE DO NORTE					1						1	
RIO GRANDE DO SUL					1						3	
RONDÔNIA ^(a)					3						1	
RORAIMA ^(h)				1	1					1	1	
SÃO PAULO					3						1	
SERGIPE					1						3	
TOCANTINS ⁽ⁱ⁾					1				4	4	3	

Figura 2: Calendário nacional de vacinação dos bovinos e bubalinos contra febre aftosa 2016.

Fonte: BRASIL, 2016.

Atualmente, apenas é permitida a produção e a utilização no país de vacina inativada, trivalente, formulada com as cepas virais A24 Cruzeiro, O1 Campos e C3 Indaial, empregando-se de adjuvante oleoso. A formulação consiste de uma emulsão primária, tipo água-em-óleo. As vacinas aplicadas são muito semelhantes entre si e as diferenças estão na multiplicação e obtenção do vírus, na atividade da vacina contra um, dois ou três tipos de vírus e no espectro antigênico e imunitário das estirpes de vírus empregada. Na vacina clássica de Riems, o vírus bruto é retirado de bovinos previamente injetados, por via intradérmica lingual, com vírus de elevada infecciosidade. Após 24 horas das vesículas que se formaram, recolhe-se a camada epitelial superficial e a linfa (em média 30g de material). O material obtido é inicialmente congelado e no momento que a vacina é preparada é triturado mecanicamente, homogeneizado em solução tampão. Após esse processo, o material é centrifugado e filtrado. A seguir é realizado a adsorção com hidróxido de

alumínio, em autoclave, e realizado inativação com formalina durante 24 horas à temperatura de 25°C. (BEER, 1999; BRASIL, 2005).

As vacinas podem conter antígeno de um, dois ou três tipos de vírus (O, A e C), e são, portanto, monovalentes, bivalentes ou trivalentes. Já nas vacinas polivalentes, os diversos tipos virais são encontrados em idêntica proporção. A imunização contra o tipo O não é tão eficaz contra os outros tipos. (BEER, 1999).

A eficiência de proteção da vacina está relacionada com a sua composição, conservação e sua correta aplicação no animal. Na composição da vacina, as amostras virais selecionadas têm papel fundamental, pois não há proteção cruzada entre a epidemiologia, patogenia, diagnóstico, prevenção e o controle da doença. O adjuvante oleoso tem menor mediação com os anticorpos maternos, provocando uma imunidade com maior duração. O principal cuidado que deve ter com a conservação, para preservar o potencial de imunogenicidade e estabilidade da emulsão, é o controle da temperatura, cuidando para que os frascos mantenham-se refrigerados entre 2 e 8°C e nunca congelados e transportados em caixas de isopor com gelo reciclável (BRASIL, 2005; SOUZA, 2007).

Para reduzir as reações indesejadas fornecidas pela vacinação é necessário que sejam medidas higiênicas-sanitárias, utilizando agulhas esterilizadas e íntegras e evitar a aplicação da vacina em regiões com acúmulo de sujeira no corpo do animal. O ideal é que se aplique a vacina quando os animais estiverem descansados e corretamente contidos para evitar quebra de agulha, lesão no local a ser aplicado e refluxo do produto. Recomendam-se as vias de administração subcutânea ou intramuscular na região do terço médio da tabua do pescoço (BRASIL, 2005; SOUZA, 2007).

Após a vacinação a imunidade estará evidente entre sete a vinte dias, de acordo com a antigenicidade da vacina. A imunidade infundável após uma única vacinação ocorre entre seis a oito meses. Vacinas produzidas a partir do vírus natural apresentam imunidade mais duradoura do que as produzidas de vírus cultivados, já as vacinas adjuvantes oleosas e inativadas solicitam somente a revacinação duas vezes ao ano em animais jovens e, revacinação anual em bovinos adultos, pelo compromisso de longa imunidade. Vacinas mortas trivalentes (contem cepas O, A e C) apresentam em uso geral, porém, devido à ocorrência do aumento de subcepas antigenicamente diferentes, a prática de gerar vacinas do vírus localmente isolado apresenta um uso corriqueiro. O vírus tem sido obtido do tecido lingual infectado ou de outra cultura tecidual, um meio de cultura é o rim de

filhote de hamster. Para criar a vacina morta tem que ocorrer a inativação do vírus, que pode ser realizada com acetiletanimina ou com formalina, porém seu uso ocasiona algumas desvantagens (RADOSTITS, et al., 2002).

No momento que o animal é vacinado, espera-se que haja uma resposta imune adequada para protegê-lo da febre aftosa clínica (MOONEN et al., 2004; AGGARWAL et al. 2002; COX et al., 2005). A imunização com vacina inativada não protege o animal contra a infecção pelo vírus. Segundo Stenfeldt C et al. 2010, não há estudos que comprovem especificamente o que ocorre durante a infecção viral em animais já vacinados.

Para o preparo do adjuvante da vacina, colhe-se antígeno viral da febre aftosa. As vacinas são compostas por grande proporção de proteínas irrelevantes e uma pequena quantidade de proteínas estruturais e não estruturais. As estruturais são aquelas que contêm todas as partículas virais (146S) e várias subunidades, contando com partículas naturais vazias (75S) e aglomerados de proteína viral (VP) pentamérica (12S) VP1, VP2 e VP3. A imunogenicidade das partículas 146S é maior que de 75S e 12S (FRANCIS M. J., OULDRIDGE E. J. & BLACK L., 1983). É muito importante para a eficiência da vacina que mantenha a integridade das partículas 146S e que haja uma boa estabilidade térmica (DOEL T. R. & BACCARINI P. J., 1981). Outro fator importante é a respeito da integridade do antígeno, onde há presença da VP1 dentro da partícula 146S. Muitas enzimas possuem tripsina que são responsáveis por clivar VP1 e que não afetam a estabilidade do capsídeo, diminuindo a imunogenicidade da vacina (DOEL T. R. & COLLEN T., 1982). O problema da clivagem da VP1 ou a ruptura do capsídeo em relação à eficácia da vacina aponta para a importância prática que os epítomos conformacionais têm sobre a superfície do vírion (LOGAN D. et al., 1993; MCCAHON D., 1989)

A partícula 146S possui diferentes sorotipos que variam na imunogenicidade, explicando a provável causa da estabilidade do capsídeo (DOEL T. R. & BACCARINI P. J., 1981), mas também esclarece outras propriedades de cada vírus. Assim, pode-se refletir a quantidade de cepas que compõem a vacina e as potências que se pode alcançar, sendo comum o uso de quatro ou cinco vezes mais do vírus O do que C ou A, pois estes dois últimos possuem eficácia mais elevada do que o primeiro (DOEL T. R. & PULLEN L., 1990). Os anticorpos induzidos pelo componente O1 possuem qualidade inferior aos induzidos por A e C (PAY T. W. F. & HINGLEY P. J., 1987).

As vacinas contêm quantidade indefinida de proteínas estruturais codificadas pelo ácido nucleico viral, porém não se acredita que estas proteínas influenciam o sistema imune para responder ao vírus da febre aftosa. Para avaliar se há persistência do vírus no gado, avalia-se a resposta de anticorpos contra tais proteínas (NEWMAN J. F. E. et al., 1979). A taxa de produção e os títulos dos diferentes anticorpos dependem do adjuvante utilizado (MULCAHY G. et al., 1990). É relatado o desenvolvimento de IgM (imunoglobulina M) a partir de 2 a 4 dias após a vacinação (ABU ELZEIN E. M. E. & CROWTHER LR., 1981) podendo persistir por mais de 80 dias (COLLEN T. 1991) tendo títulos mais elevados em animais vacinados do que nos infectados. O IgG1 (imunoglobulina G1) se desenvolve após 4 dias da vacinação e aumenta em 40 dias, o IgG2 (imunoglobulina G2) após 9 dias se propaga, elevando seus níveis em 35 dias (ABU ELZEIN E.M. E. & CROWTHER LR., 1981). É difícil diferenciar IgG1 de IgG2, a não ser que se utilize Mab (anticorpo monoclonal) anti-isotipos altamente específicos. As vacinas induzem uma maior produção de IgG1 do que IgG2, demonstrando que o primeiro é mais importante na proteção contra a doença (MULCAHY G., 1990). Em ensaios de neutralização, provou-se que IgM é mais reativo a reação cruzada do que IgG (GARLAN D. A. J. M., 1974).

Os níveis de proteção fornecidos pelos anticorpos através da vacina têm curta duração, com apenas alguns meses de durabilidade, porém isto também dependerá do tipo da vacina fornecida e a possível interferência de anticorpos maternos adquiridos anteriormente. Após a primeira vacinação ou subseqüentes revacinações, a duração de anticorpos vai variar de acordo com o preparo da vacina. Os bons níveis de proteção ocorrem a partir de 21 a 28 dias (DOEL T. R. et al., 1994; DONALDSON A. I. & KITCHING R.P, 1989; GRAVES J. H. et al. 1968). O mecanismo responsável por iniciar a proteção não é conhecido, mas não aparenta ser pelos anticorpos, por causa dos baixos níveis de titulação após a vacinação.

A resposta imune na mucosa do gado demonstra que após a inoculação da vacina, verifica-se em análises um rápido desenvolvimento de IgG e um atraso em IgM (FRANCIS M. J., OULDRIDGE E. J. & BLACK L., 1983). Nota-se que a classe de anticorpos passados com mais facilidade para o sangue do animal imunizado foi o IgG1 (GARLAN D. A. J. M., 1974). Não houve produção significativa de IgA na orofaringe após a vacinação. Os linfócitos- T também são induzidos no sangue periférico após a vacinação (COLLEN T. 1991; COLLEN T. & DOE L T. R., 1990). A resposta é fraca, sendo preciso várias induções antes de altos índices serem

obtidos (GARCIA V. M. M., 1993; VAN LIEROP M.-J. C. et al., 1992). Essa imunidade tem curta duração, com início apenas após 20 meses, em um animal que já foi vacinado pelo menos duas vezes (COLLEN T. & DOE L T. R., 1990). Uma característica dessa resposta é a reação cruzada entre os diferentes sorotipos (COLLEN T. 1991; COLLEN T. & DOE L T.R., 1990; GARCIA V. M. M., 1993; VAN LIEROP M-J. C. et al., 1992), atribuído a epítomos presentes em VP1, VP2 e VP3 do vírus da febre aftosa. Não há relação entre a resposta do linfócito-T e anticorpos neutralizantes (VAN LIEROP M-J. C. et al., 1992).

Os SVE's são responsáveis por visitar as propriedades selecionadas na lista do MAPA para colheita de informações. São coletados dados sobre as últimas etapas de vacinação de cada bovino amostrado (dados como sexo, idade em meses, número de vacinações aplicadas durante a permanência na propriedade e origem do animal). Essas informações foram inseridas em sistema próprio do MAPA para gerenciamento de dados para o referido estudo. A seleção da população alvo do estudo sorológico baseia-se entre animais de 6 a 24 meses pelo motivo que essa faixa etária de idade apresenta um histórico baixo de vacinação contra a febre aftosa, sendo assim um grupo de animais provável para detecção da circulação viral. Orienta-se a não inclusão de bovinos com idade inferior a seis meses, devido a possível interferência da imunidade materna, igualmente a de animais vacinados com inúmeras doses de vacinas contra a febre aftosa ao longo dos anos. (BRASIL, 2005).

Para realização dos estudos são sorteados estabelecimentos rurais denominados Unidades Primárias de amostragem – UPA (aglomerado ou Cluster) constituindo-se de uma ou mais propriedades rurais próximas semelhante às características da exploração pecuária e amostras que irão compor as condições de risco dos animais. Após a escolha das UPAs pela coordenação do PNEFA/MAPA, as equipes dos serviços veterinários dos estados efetuam as atividades de campo e estabelecem o exame clínico da boca e patas dos bovinos e a colheita de soro sanguíneo dos mesmos. (SANTOS, 2010).

Terminando as atividades de colheita, os proprietários dos animais amostrados devem ser orientados do impedimento da movimentação dos animais participantes do monitoramento para qualquer atividade, assim como da vacinação contra febre aftosa até completando a análise e devem comunicar imediatamente o Serviço veterinário oficial (SVO) a ocorrência sanitária abrangendo os animais amostrados. (BRASIL, 2016; SANTOS, 2010).

A atividade de colheita de amostras é realizada no final do período de das etapas de vacinação. Os bovinos submetidos à coleta são escolhidos a partir da seleção aleatória de propriedades pelo DSA/SDA/MAPA (BRASIL, 2015b). O sangue é o material adequado para realização da sorologia e pesquisa de anticorpos é o sangue, podendo este, ser coletado da veia jugular, veia coccígea e veia mamária do animal, com o auxílio de um sistema a vácuo ou seringa e agulha. Para obtenção do soro, deve-se colher o sangue em tubos sem anticoagulante (tampa vermelha ou tampa amarela) e manter o tubo inclinado em temperatura ambiente até o sangue coagular e retraindo o coágulo exsudando o soro. Se utilizar o tubo com tampa vermelha, durante o preparo, o sangue deve repousar de 30 a 60 minutos e transferir o soro para outro tubo (tampa com rosca ou tipo “Eppendorf”) para ser enviado ao laboratório. Caso o tubo utilizado seja o de tampa amarela, que contém gel separador, será necessária a centrifugação (1500-2000g/10min) do sangue com um mínimo de 30 minutos e máximo de 2 horas após a colheita e enviar no próprio tubo. A amostra deve ser refrigerada de 2°C a 8°C durante o transporte e deve chegar no laboratório em no máximo 48 horas. (OMS/OPAS 2010).

As amostras coletadas são enviadas para processamento para o laboratório do MAPA (LANAGRO/MG). É utilizado ensaio de imunoadsorção enzimática de competição em fase líquida (ELISA-CFL), padronizado pelo PANAFTOSA, e classifica os animais vacinados em protegidos ou não protegidos para febre aftosa, considerando como ponto de corte o título de 2,1 para os três tipos de vírus (O, A e C). Para o ponto de corte considerado, o valor da sensibilidade e especificidade do teste é de 83,3%. O teste de ELISA-CFL é realizado por meio de provas sorológicas, sendo a colheita do soro dos animais 28 dias após a vacinação contra febre aftosa. Consiste em mensurar o nível específico de anticorpos contra as proteínas do capsídeo viral. Os resultados encontrados são utilizados para avaliar a qualidade da vacina com relação a potencia. (BRASIL, 2015b; BRASIL 2007).

Dentre os estudos e relatórios realizados pelo MAPA, um deles é o Monitoramento sorológico, que é realizado a fim de avaliar a eficiência da vacinação em zonas livres com vacinação, além de verificar índices de circulação viral. O mesmo também tem como objetivo atender responsabilidades sanitárias que foram estabelecidas com países compradores de carne bovina nacional (BRASIL, 2015b).

Com base no “Relatório Final de Monitoramento sorológico para avaliação de eficiência contra Febre Aftosa na zona livre” e no “Relatório de Resultados da vacinação contra Febre Aftosa do 2º Semestre de 2015 – Brasil” é possível ter uma visão ampla via monitoramento por estudos, de quão efetivo está sendo o PNEFA e ajustar e aplicar medidas e estratégias para os estados com baixos índices de proteção imunitária. (BRASIL, 2015b).

Os estudos conduzidos tem como metodologia aplicada, a colheita de amostras no final do período entre as etapas de vacinação, em bovinos localizados nas zonas livres do Brasil. Considerando as áreas de estudo como 22 subpopulações (entre elas: 16 regiões de não-fronteira e 6 regiões de fronteira). As regiões de não-fronteira compreendem os estados: AC, MS,, MT, PR, RO, RS, enquanto, as regiões fronteira são: AC, BA, DF, ES, GO, MG, MS, MT, PA, PR, RJ, RO, RS, SE, SP e TO. Em cada estado, as propriedades selecionadas de forma aleatória, foram divididas em dois grupos etários: 6 a 12 meses (grupo dividido em: propriedades com rebanho de até 50 bovinos e propriedades com rebanho de 50 ou mais bovinos) e um segundo grupo etário de 13 a 24 meses (também dividido: propriedades com rebanho de até 50 bovinos e propriedades com rebanho de 50 ou mais bovinos). (BRASIL, 2015b, BRASIL, 2015c).

Grupo etário	Tamanho do rebanho	Porcentagem esperada de protegidos
6 a 12 meses	Até 50 bovinos	70%
	50 ou mais bovinos	75%
13 a 24 meses	Até 50 bovinos	80%
	50 ou mais bovinos	85%

Tabela 1: Índices esperados de bovinos protegidos

Grupo etário	Vírus	Testados	Protegidos	Prevalência observada
6 a 12 meses	O	2584	1725	67,0%
	A	2584	1880	73,0%
	C	2584	2017	78,0%
13 a 24 meses	O	1740	1482	85,0%
	A	1740	1508	87,0%
	C	1740	1588	91,0%

Tabela 2: Prevalência observada de bovinos protegidos, segundo grupo etário e tipo de vírus

REGIÃO	UF	TOTAL DE AMOSTRAS	VIRUS O		VIRUS A		VIRUS C	
			Prot	Prev. Corrigida	Prot	Prev. Corrigida	Prot	Prev. Corrigida
AC	AC	189	148	88,4%	143	85,6%	154	90,7%

	MS	189	151	93,0%	155	93,6%	157	94,3%
	MT	191	165	95,8%	161	94,3%	160	93,9%
	PR	206	127	69,4%	130	63,8%	120	56,3%
	RO	196	166	95,0%	161	93,4%	168	95,7%
	RS	193	138	81,5%	139	83,3%	139	82,7%
Não-fronteira	AC	187	137	85,1%	135	84,1%	127	78,7%
	BA	194	129	75,4%	126	84,0%	130	86,8%
	DF	203	137	76,1%	135	82,4%	146	88,1%
	ES	195	126	75,0%	120	75,1%	124	76,5%
	GO	190	133	82,0%	122	75,3%	131	81,1%
	MG	195	123	71,7%	121	72,5%	124	73,8%
	MS	190	152	92,8%	157	93,4%	164	94,9%
	MT	192	187	97,8%	174	96,1%	165	94,9%
	PA	188	158	94,7%	151	92,5%	153	93,2%
	PR	193	157	89,7%	156	94,0%	158	94,6%
	RJ	194	110	64,3%	115	69,0%	114	68,9%
	RO	191	156	91,6%	147	88,4%	158	93,3%
	RS	204	117	64,7%	109	67,4%	113	73,2%
	SE	199	123	70,4%	123	81,1%	125	84,3%
	SP	199	136	78,2%	136	79,9%	140	82,6%
	TO	192	157	93,0%	137	85,4%	159	94,6%

Tabela 3: Prevalências pontuais referentes ao total de bovinos protegidos, segundo região, UF e tipo de vírus.

Para avaliação geral das 22 subpopulações consideradas no estudo, foram agrupadas em três grupos de acordo com o valor médio da prevalência de proteção (BRASIL, 2015b):

- G1: com excelente nível de imunidade do rebanho (subpopulações com valor igual ou maior que 90% para, pelo menos, dois tipos de vírus com valor inferior a 80%. São eles: MS (Regiões de fronteira e não-fronteira), MT(Regiões de fronteira e não-fronteira), PA, PR (Região de não-fronteira), RO (Regiões de fronteira e não-fronteira) e TO.
- G2: com satisfatório nível de imunidade do rebanho (subpopulações com valor entre 80% e 89% para, pelo menos, dois tipos de vírus. São eles: AC (Regiões de fronteira e não-fronteira), BA, DF, GO, RS (Região de fronteira) e SE.
- G3: com nível inadequado de imunidade de rebanho (subpopulações com valor inferior de 80% para pelo menos dois tipos de vírus). São eles: ES, MG, PR (Região de fronteira), RJ, RS (Região de não-fronteira) e SP (para esse último estado observa-se que os valores para os três tipos de vírus, ficaram muito próximos ao ponto de corte de 80%).

Observando então o Relatório de Fechamento da primeira etapa da vacinação contra febre aftosa de 2016 (primeiro semestre), o já citado G3 considerado o grupo crítico que requer mais atenção (composto pelos estados: ES, MG, PR (Região de fronteira), RJ, RS (Região de não-fronteira) e SP), tem os seguintes resultados: ES com 97,05% de cobertura vacinal, MG com 97,49%, PR 97,55%, RJ 89,06% e SP 99,46%. (BRASIL, 2016).

Discussão

A relação esperada de animais protegidos encontra-se diretamente relacionado com a quantidade de exposição vacinal recebida de cada animal, ocorrendo uma divisão por faixa etária, para classificar a população bovina e diminuir a variância populacional dos diferentes níveis de proteção para cada grupo de animais. O índice de cobertura da vacinação sobre a população espera-se que seja maior que o nível de proteção populacional, pois a exposição vacinal não garante que o animal esteja protegido contra o agente. A aprovação da produção de vacina necessita de expectativas percentuais de proteção (EPP) de 80% para cepas O, A e C, com nível de confiança de 95% (BRASIL, 2007).

A cobertura imunitária da população bovina em zona livre de aftosa destaca-se que 75 % apresenta proteção com índice médio de cobertura, sendo igual ou superior para dois tipos de vírus avaliado. Das 22 subpopulações que constituem a atual zona livre de febre aftosa com vacinação, o grupo 3 apresenta valores inadequados de imunidade no rebanho, obtendo valor inferior a 80 % para pelo menos dois tipos de vírus.

Considerando que os níveis recentes de cobertura vacinal nesse grupo são bons (exceto RJ com a cobertura mais baixa de 89,06%), podemos concluir que no G3 está sendo realizada a vacinação corretamente deste rebanho, isso não obrigatoriamente terá uma resposta imunológica satisfatória, porém, é de grande importância que a vacinação seja realizada conforme normativas regulamentares do MAPA.

Considerações Finais

É necessário considerar medidas para aumentar a resposta imunológica dos animais de zonas livres, visto que os estados inclusos no G3 tem um nível inadequado de imunidade, principalmente o estado de SP com a menor nota.

Conforme estudo, a vacinação está sendo realizada adequadamente nas zonas livres, portanto é necessário rever os pontos críticos que estão comprometendo a resposta imunológica desses indivíduos, tais como: fatores

externos (ambiente e temperatura), acondicionamento vacinal, estado dos indivíduos (saúde, alimentação, manejo), aplicação inadequada (sítio de aplicação) e boas práticas de aplicação (higiene, equipamentos descartáveis).

Referências

1. ABU ELZEIN E.M. E. & CROWTHER LR. (1981). - **Detection and quantification of IgM, IgA, IgG1 and IgG 2 antibodies against foot-and-mouth disease virus from bovine sera using an enzyme-linked immunosorbent assay.** J. Hyg., Camb., 86, 79-85 . Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2134065/pdf/jhyg00034-0084.pdf>> Acesso em: 02 Nov. 2016
2. ADAPAR. **Febre Aftosa.** Agência de Defesa Agropecuária do Paraná. 2015. Disponível em: <http://www.adapar.pr.gov.br/modules/conteudo/conteudo.php?conteudo=12>. Acesso em: 09 junho 2016.
3. AGGARWAL N, Zhang Z, Cox S, Statham R, Alexandersen S, Kitching RP, et al. **Experimental studies with foot-and-mouth disease virus, strain O, responsible for the 2001 epidemic in the United Kingdom.** Vaccine. 2002;20 (19–20):2508–15. Disponível: em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12057606>. Acesso: 08 nov. 2016.
4. ANDRADE JÚNIOR, J. P., DUQUE, P. V. T., OLIVEIRA, R. C. G., LUCAS, P. R. L.. **A Importância da Febre Aftosa no contexto da Saúde Pública e Animal.** 2008. Disponível em:<http://www.faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/HPEXvjfE25fEJkU_2013-5-28-11-46-47.pdf> Acesso: 22 mar. 2016.
5. ASTUDILLO, V.; ZOTELLE, A. **A Febre Aftosa e o Mercado Mundial de Produtos Agropecuários.** In: VI Congresso Internacional de Medicina Veterinária em Língua Portuguesa . Anais.. Salvador, 1993.p.48 – 51.
6. BEER, Joachim. **Doenças Infecciosas de Animais Domésticos.** Editora Roca, São Paulo, 1999, pg. 3.
7. BORTOT, D.C.; ZAPPA, V. **Febre Aftosa: Revisão de Literatura.** Revista Científica de Medicina Veterinária, ano XI, nº20. Garça, jan. 2013 Disponível em: <http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/cQyqLX2hvW9LHUr_2013-6-21-15-44-53.pdf> Acesso em: 24 mar. 2016.
8. BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Resultados da 1ª etapa de vacinação contra febre aftosa de 2016** Disponível em: <[http://www.agricultura.gov.br/arq_editor/file/Fechamento_Vac_1%C2%AA%20etapa_2016_imprensa\(3\).pdf](http://www.agricultura.gov.br/arq_editor/file/Fechamento_Vac_1%C2%AA%20etapa_2016_imprensa(3).pdf)> (BRASIL, 2016) Acesso em: 24 out. 2016.
9. BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Rebanho Nacional Bovinos e Bubalinos 2015 (2015 a).** Disponível em: <<http://www.agricultura.gov.br/febreaftosa>> Acesso em: 24 mar. 2016.
10. BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Monitoramento sorológico para avaliação da eficiência da vacinação contra a febre aftosa na zona livre.** Relatório final Abril/2015 (2015 b). Disponível em: <<http://www.agricultura.gov.br/febreaftosa>> Acesso em: 24 mar. 2016.
11. BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Monitoramento sorológico para avaliação da eficiência da vacinação contra a febre aftosa**

- na zona livre. Relatório final Nov/2011 (2015 c). Disponível em: <<http://www.agricultura.gov.br/febreaftosa>> Acesso em: 12 mai. 2016.
12. BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Evolução geográfica do processo de implantação de zona livre de febre aftosa no Brasil.** Maio, 2014. <http://www.agricultura.gov.br/arq_editor/file/Evolu%C3%A7%C3%A3o%20%C3%A1rea%20livre%20mai%202014.pdf> Acesso em: 24 mar. 2016.
 13. BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Avaliação da imunidade populacional resultante das campanhas de vacinação contra a febre aftosa.** Distrito Federal 2007. Disponível em: <http://www.agricultura.gov.br/arq_editor/file/Aniamal/programa%20nacional%20sanidade%20aftosa/avaliacao%20da%20imunidade.pdf> Acesso em: 28 jun. 2016.
 14. BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Orientações para fiscalização do comércio de vacinas contra a febre aftosa e para controle e avaliação das etapas de vacinação.** Distrito Federal, 2005. Disponível em: <http://www.agricultura.gov.br/arq_editor/file/Aniamal/programa%20nacional%20sanidade%20aftosa/orientacao%20para%20fiscalizacao.pdf>. Acesso em: 26 out. 2016.
 15. Canal Rural **Febre aftosa: conheça o histórico da doença: Saiba quais países e regiões já sofreram com epidemias e veja a evolução das zonas livres no Brasil** 2014. Disponível em: <<http://www.canalrural.com.br/noticias/febreaftosa/febreaftosa-conheca-historico-doenca-7193>>. Acesso em: 22 abr. 2016.
 16. COLLEN T. (1991). - **T cell responses of cattle to foot-and-mouth disease virus. PhD thesis.** Council for National Academic Awards, London, 246 pp. Disponível em: <<http://ivo.ir/Portal/File/ShowFile.aspx?ID=0c6a1774-232a-483d-a99f-49a928ba6275>>. Acesso em: 02 Nov. 2016.
 17. COLLEN T. & DOE L T.R. (1990). - **Heterotypic recognition of foot-and-mouth disease virus by cattle lymphocytes.** J. gen. Virol., 71, 309-315. Disponível em: <<http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.320.1177&rep=rep1&type=pdf>> Acesso em: 02 Nov. 2016.
 18. COX SJ, Voyce C, Parida S, Reid SM, Hamblin PA, Paton DJ, et al. **Protection against direct-contact challenge following emergency FMD vaccination of cattle and the effect on virus excretion from the oropharynx.** Vaccine. 2005;23(9):1106–13. doi: 10.1016/j.vaccine.2004.08.034. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15629353>>. Acesso em? 08 nov. 2016.
 19. DOEL T.R. & BACCARINI P.J. (1981). - **Thermal stability of foot-and-mouth disease virus.** Arch. Virol., 70, 21-32. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6277281>>. Acesso em: 08 nov. 2016
 20. DOEL, T. R.; CHONG, W. K. T. **Comparative immunogenicity of 146S, 75S and 12S particles of foot-and-mouth disease virus.** Archives of virology, v. 73, n. 2, p. 185-191, 1982. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1007/BF01314726>>. Acesso: 08 nov. 2016.
 21. DOEL T.R. & COLLEN T. (1982). - **Qualitative assessment of 146S particles of foot and mouth disease virus in preparations destined for vaccines.** J. biol. Standard., 10, 69-81. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6284761>>. Acesso em: 08 nov. 2016.
 22. DOEL T.R. & PULLEN L. (1990). - **International bank for foot-and-mouth disease vaccine: stability studies with virus concentrates and vaccines**

- prepared from them. *Vaccine*, 8, 473-478 Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0264410X9090249L>> Acesso: 08 nov. 2016.
23. DOEL T.R., WILLIAMS L. & BARNETT P.V. (1994). - **Emergency vaccination against foot-and-mouth disease: rate of development of immunity and its implications for the carrier state.** *Vaccine*, 12 (7), 592-600. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Timothy_Doel/publication/15114625_Emergency_vaccination_against_foot-and-mouth_disease_Rate_of_development_of_immunity_and_its_implications_for_the_carrier_state/links/55fbdc9a08aeafc8ac41c1b6.pdf. Acesso: 03 nov 2016.
 24. DONALDSON A.I. & KITCHING R.P. (1989). - **Transmission of foot-and-mouth disease by vaccinated cattle following natural challenge.** *Res. vet. Sci.*, 46, 9-14. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2537993>>. Acesso em: 08 Nov. 2016.
 25. FIGUEIREDO, A.P.M.; FRARI, M.G.; ZAPPA, V. **História da febre aftosa no Brasil.** Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária, ano VII, n° 13. Garça, jul. 2009
 26. FLORES, E. F. **Virologia Veterinária.** 1. Ed. Santa Maria, RS: UFSM, 2008.
 27. FRANÇA, R. P. **Avaliação das boas práticas da vacinação como forma de minimizar a formação de abscessos vacinais em bovinos vacinados contra febre aftosa.** 2012. Disponível em: <http://bdm.unb.br/bitstream/10483/4090/1/2012_RafaelPaivaFranca.pdf> Acesso: 22 mar. 2016.
 28. FRANCIS M.J., OULDRIDGE E.J. & BLACK L. (1983). - **Antibody response in bovine pharyngeal fluid following foot-and-mouth disease vaccination and, or, exposure to live virus.** *Res. vet. Sci.*, 35, 206-210. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6284761>>. Acesso em: 08 nov. 2016.
 29. GARCIA VALCARCEL MUNOZ-REPISO M. (1993). - **Cellular immune recognition of foot-and-mouth disease virus and derived antigens.** PhD thesis, University of Hertfordshire, 248 pp Disponível em: <<http://europepmc.org/abstract/eth/283858>> Acesso: 08 nov. 2016.
 30. GARLAN D. A. J. M. (1974). - **Inhibitory activity of secretions in cattle against foot-andmouth disease virus.** PhD thesis, University of London, 262 pp. Disponível em: <<http://researchonline.lshtm.ac.uk/878722/1/456243.pdf>> Acesso em: 02 Nov. 2016.
 31. GRAVES J.H., MCKERCHER P.D., FARRIS H.E. & COWAN K.M. (1968). - **Early response of cattle and swine to inactivated foot-and-mouth disease vaccine.** *Res. vet. Sci.*, 9,35-40 Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5689040>> Acesso: 08 nov. 2016.
 32. GUEDES, S.C. **Febre Aftosa: Onde estamos e para onde vamos.** Rio de Janeiro: Sociedade Nacional de Agricultura. Animal Business Brasil, 2014. Disponível em: <https://issuu.com/sociedadenedacionaldeagricultura/docs/abb_18>. Acesso em: 24 mar. 2016.
 33. LYRA, T.M.P.; SILVA, J.A. **A febre aftosa no Brasil.** 1960-2002. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, v. 56, n°5. Belo Horizonte, oct.2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-09352004000500001> Acesso em 24 mar. 2016.
 34. LOGAN D. , ABU-GHAZALEH R., BLAKEMORE W., CURRY S., JACKSON T., KING A.,LEA S., LEWIS R., NEWMAN J., PARRY N., OWLANDS D . , STUART

- D . & FRY E. (1993).- **Structure of a major immunogenic site on foot-and**
 DIMARCHI R.D. & DOEL T.R. (1990). - **Isotype responses of infected, virus-**
vaccinated and peptide-vaccinated cattle to foot-and-mouth disease virus.
Vaccine, 8, 249-256. Disponível em:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0264410X9090054P>. Acesso 02
 nov. 2016.
35. MCCAHERN D.; CROWTHER J.R.; BELSHAM G. J.; KITSON J.D.A.;
 DUCHESNE M., HAVE P., MELOEN R.H., MORGAN D. O . & DE SIMONE F.
 (1989). - **Evidence for at least four antigenic sites on type O foot-and-**
mouth disease virus involved in neutralisation: identification by single and
multiple site monoclonal antibody resistant mutants. *J. gen. Virol*, 70, 639-
 645. Disponível em:
<http://www.microbiologyresearch.org/docserver/fulltext/jgv/70/3/JV0700030639.pdf?expires=1478610291&id=id&accname=guest&checksum=D4864495C360FA155C61000DD62C1D80>. Acesso em 08 Nov. 2016.
36. MOONEN P, Jacobs L, Crienen A, Dekker A. **Detection of carriers of foot-**
and-mouth disease virus among vaccinated cattle. *Vet Microbiol.* 2004;103
 (3–4):151–60. doi: 10.1016/j.vetmic.2004.07.005 Disponível
 em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378113504002615?via%3Dihub>>. Acesso em: 08 Nov. 2016.
37. MULCAHY G.; GALE C., ROBERTSON P.; IYISHAN S.; DIMARCHI R.D. &
 DOEL T.R. (1990). - **Isotype responses of infected, virus-vaccinated and**
peptide-vaccinated cattle to foot-and-mouth disease virus. *Vaccine*, 8, 249-
 256. Disponível em:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0264410X9090054P>. Acesso 02
 nov. 2016
38. NEWMAN J.F.E., CARTWRIGHT B. , DOEL T.R. & BROWN F. (1979). -
Purification and identification of the RNA-dependent RNA polymerase of
foot-and-mouth disease virus. *J. gen. Virol*, 45, 497-507. Disponível em: <
<http://www.microbiologyresearch.org/docserver/fulltext/jgv/45/2/JV0450020497.pdf?expires=1478099042&id=id&accname=guest&checksum=31FB66A3F5467BEED8AD9CD0356E7194>> Acesso em: 02 Nov. 2016.
39. OPAS/OMS (Organização Pan-Americana de Saúde / Organização Mundial de
 Saúde) **MANUAL VETERINÁRIO DE COLHEITA E ENVIO DE AMOSTRAS:**
MANUAL TÉCNICO. Cooperação Técnica: MAPA/OPAS- PANAFTOSA para o
 fortalecimento de Saúde animal do Brasil. Rio de Janeiro: PANAFTOSA-
 OPAS/OMS, 2010
40. OPAS/OMS (Organização Pan-Americana de Saúde / Organização Mundial de
 Saúde) **Programa Hemisférico de Erradicação de Febre Aftosa – PHEFA:**
Plano de ação 2011-2020. Disponível em:
 <[http://bvs1.panaftosa.org.br/local/File/textoc/PHEFA-PlanAccion-2011-
 2020port.pdf](http://bvs1.panaftosa.org.br/local/File/textoc/PHEFA-PlanAccion-2011-2020port.pdf)> Acesso: 22 Abr. 2016.
41. PAY T.W.F. & HINGLEY P.J. (1987). - **Correlation of 140S antigen dose with**
the serum neutralizing antibody response and the level of protection
induced in cattle by footand- mouth disease vaccines. *Vaccine*, 5, 60-64.
 Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3033928>>. Acesso em:
 08 nov. 2016.
42. PITUCO, E. M. **"A importância da febre aftosa em saúde pública"**. Centro de
 pesquisa e Desenvolvimento de Sanidade Animal–Instituto Biológico, 2005.
 Disponível em: <http://www.biologico.sp.gov.br/artigos_ok.php?id_artigo=17>
 Acesso: 22 mar. 2016.

43. RADOSTITS, O. M., Blood D.C. & Gay, C.C. **Clínica Veterinária. Um tratado de doenças dos bovinos, ovinos, suínos, caprinos e eqüinos.** 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. P. 957-958. 2002.
44. RIET-CORREA, F.; LEMOS, R. A. A.; MENDEZ, M. C.; SCHILD, A. L. **Doenças de Ruminantes e eqüinos.** São Paulo: Varela, 2001. Vol. I e II, pg.85.
45. SAIZ J.C., RODRIGUEZ M., GONZALES M., ALONS O F. & SOBRINO F. (1992). - **Heterotypic lymphoproliferative response in pigs vaccinated with foot-and-mouth disease virus. Involvement of isolated capsid proteins.** J. gen. Virol., 73, 2601-2607. Disponível em: <<http://www.microbiologyresearch.org/docserver/fulltext/jgv/73/10/JV0730102601.pdf?expires=1478099289&id=id&accname=guest&checksum=D814E19CA1827567A3CB5A2FE5CC1957>> Acesso em: 02 Nov. 2016
46. SAMARA, S.I.; BUZINARO, M.G.; CARVALHO, A.A.B. **Implicações técnicas de vacinação na resposta imune contra o vírus da febre aftosa.** Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science. v. 41, nº06. São Paulo, 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-95962004000600003> Acesso em: 24 mar. 2016
47. SANTOS, L. C. **Monitoramentos Soroepidemiológicos de Circulação Viral da Febre Aftosa - Garantias de Ausência da Doença.** Informativo Técnico. 2010. Disponível em: http://www2.agricultura.rs.gov.br/uploads/1284486487Informativo_Tecnico_DPA_N._05.pdf. Acesso: 23 jun. 2016.
48. SOUZA, L.H. **BIOSSEGURANÇA E A FEBRE AFTOSA NO BRASIL: PANORAMA HISTÓRICO DAS AÇÕES DIRECIONADAS À ERRADICAÇÃO.** Rio de Janeiro, 2011. Disponível: <http://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/9243/1/luciana_souza_ipecc_mest_2011.pdf> Acesso em: 21 Abr. 2016.
49. SOUZA, V. F. **Epidemiologia, patogenia, diagnóstico, prevenção e controle de febre aftosa.** EMBRAPA GADO DE CORTE. Campo Grande, 2007. Disponível em: <<http://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/CNPGC-2009-09/12401/1/DOC166.pdf>> Acessado em: 23 jun. 2016.
50. STENFELDT C, Pacheco JM, Singanallur NB, Ferreira HC, Vosloo W, Rodriguez LL, et al. **Clinical and virological dynamics of a serotype O 2010 South East Asia lineage foot-and-mouth disease virus in sheep using natural and simulated natural inoculation and exposure systems.** Vet Microbiol. 2015;178(1–2):50–60. doi: 10.1016/j.vetmic.2015.04.004 . Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25937316>>. Acesso em: 08 nov. 2016.
51. TRECENTI, A. S., ZAPPA, V. **Febre Aftosa – Revisão de Literatura.** Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária, Ano XI – Número 21 Julho, 2013. Disponível em: <http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/eAHOKgOKxibxZcy_2013-8-13-17-4-22.pdf> Acesso em: 21 abr. 2016.
52. VAN LIEROP M.-J.C, VAN MANNE N K., MELOEN R.H., RUTTEN V.P.M.G., DE JON G M.A.C. & HENSE N E.J. (1992). - **Proliferative lymphocyte responses to foot-and-mouth disease virus and three FMDV peptides after vaccination or immunization with these peptides in cattle.** Immunology, 75, 406-413. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1384732/pdf/immunology00110-0018.pdf>> Acesso em: 02 Nov. 2016.