

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**FEBRE AFTOSA: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E ESTUDO DOS EFEITOS
DA VACINAÇÃO EM BOVINOS**

JASMYNE ANTÔNIA ROBATTINI

PORTO ALEGRE

2019/1

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**FEBRE AFTOSA: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E ESTUDO DOS EFEITOS
DA VACINAÇÃO EM BOVINOS**

JASMYNE ANTÔNIA ROBATTINI

Trabalho apresentado à Faculdade de Veterinária como requisito parcial para a obtenção da graduação em Medicina Veterinária

Orientador: André Gustavo Cabrera Dalto

PORTO ALEGRE

2019/1

AGRADECIMENTOS

À minha família, por me fornecer todo suporte durante esses anos de graduação. Obrigada por serem a minha base e por me incentivarem sempre.

Aos meus amigos de Segredo, que permaneceram comigo apesar da distância física.

Aos meus colegas e amigos que fiz na FAVET. Vocês tornaram essa jornada mais divertida e alegre. Obrigada pela parceria de todos os dias.

Aos estagiários do Setor de Grandes Ruminantes, que auxiliaram na execução deste trabalho. Obrigada pela ajuda e pelas atividades compartilhadas.

À Fazenda Agropecuária Fortaleza, que permitiu realizar este trabalho.

A todos os professores que contribuíram na minha formação. Em especial ao meu orientador, professor Dr. André Dalto, por todo conhecimento transmitido, de forma leve e amigável. Obrigada por acreditar em mim e por toda a ajuda na elaboração deste trabalho.

A todos os médicos veterinários que tive a honra de conhecer e trabalhar, e que contribuíram na minha formação.

A instituição de ensino UFRGS, pela minha formação como médica veterinária.

Jasmyne Antônia Robattini

FEBRE AFTOSA: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E ESTUDO DOS EFEITOS DA
VACINAÇÃO

Aprovado em 11 JUL 2019

APROVADO POR:

Prof. Dr. André Gustavo Cabrera Dalto

Orientador e Presidente da Comissão

Prof. Dr. David Driemeier

Membro da Comissão

Prof. Dr. Rafael da Rosa Ulguim

Membro da Comissão

RESUMO

A febre aftosa é uma doença de notificação obrigatória, causada por um *Aphthovirus* e acomete todos os animais de casco fendido. A doença representa uma importante barreira no comércio internacional de produtos de origem animal, podendo acarretar em significativas perdas econômicas. Atualmente, a doença está erradicada no Brasil e o país é reconhecido pela OIE como zona livre de febre aftosa com vacinação. A vacinação sistemática de bovinos e bubalinos foi fundamental para a erradicação da doença, no entanto, a utilização de vacinas pode ocasionar reações vacinais no local de aplicação. Em bovinos de leite não foram verificados trabalhos que apresentem algum indício de influência da vacinação de febre aftosa na produção leiteira. Os objetivos deste trabalho foram revisar o controle da doença no Brasil, avaliar os efeitos da vacina na produção de bovinos de leite e observar a incidência de reações vacinais no local de aplicação. Em uma propriedade leiteira localizada no município de Salvador do Sul, estado do Rio Grande do Sul, foram vacinados 270 animais contra febre aftosa no mês de maio de 2019. A vacina foi administrada por via subcutânea, com seringas e agulhas descartáveis para cada animal. Vinte e um dias após a vacinação foi realizada uma nova inspeção para verificar a presença de reações vacinais. Foram utilizados dados da produção leiteira individual de 231 animais três semanas antes e depois da vacinação contra febre aftosa. Os dados foram tabulados em planilhas eletrônica através do programa Microsoft Excel e posteriormente foram comparados através do teste T para amostras pareadas, onde foi utilizado o programa SPSS v. 20.0® e considerado um nível de significância de 5% para as comparações estabelecidas. Dos animais vacinados, 183 apresentaram lesões (79,2%) no local de aplicação, mesmo quando realizada de acordo com as boas práticas de vacinação, o que evidencia o alto poder de reação provocada pelos componentes da vacina. Quanto ao volume de leite produzido, foi verificado que os animais mantiveram o padrão de lactação, com isso, não foi evidenciada influência na produção de leite após realização da vacina.

Palavras-chave: *Aphthovirus*, erradicação, reação vacinal, produção de leite, bovinos.

ABSTRACT

Foot and mouth disease is a mandatory reporting disease that is caused by an *Aphthovirus* and affects all animal with cloven hoofs. This disease represents an important barrier in the international commerce of animal products, with large economic losses as a possible outcome. Currently, the disease is eradicated in Brazil and the country is recognized by the OIE as being free from the foot and mouth disease with the use of vaccines. The systematic vaccination of bovines and buffalos was fundamental for the eradication of the disease, however, the use of vaccines can bring reactions where is applied. There are no papers that present any influence in dairy cows production and application of this vaccine. The objectives of this paper were to review the current control of the disease in Brazil, evaluate the effects of the vaccination protocol in the production of dairy cows and to observe the occurrence of vaccinal reaction in the animals. In a milking property localized in the municipality of Salvador do Sul, Rio Grande do Sul, 270 animals were vaccinated against foot and mouth disease in May 2019. The vaccine was administered via a subcutaneous application using disposable syringes and needles for each animal. Twenty-one days after the vaccination an inspection was realized to verify the presence of reactions to the vaccine. Data from the individual milk production of 231 animals was compared to three weeks before and after the vaccination protocol. This data was tabulated in electronic spreadsheets with Microsoft Excel and subsequently compared using a T-test for paired samples, with the use of SPSS v. 20.0® program and was considered a 5% significance for the established comparison. 183 animals (79,2%) presented injuries in the application local, even when the vaccination recommended practices was followed, which shows the high reaction power provoked by the vaccine components. All the animals maintained their lactation pattern, not showing any influence in the milk production after the vaccination protocol.

Keywords: *Aphthovirus*, eradication, vaccine reaction, milk production, bovines.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Evolução geográfica e cronológica do processo de reconhecimento de zona livre de febre aftosa no Brasil, de 1998 a 2018.	13
Figura 2 - Organização geográfica do território brasileiro e cronograma para transição do status sanitário, de um país livre de febre aftosa com vacinação para livre sem vacinação.....	14
Figura 3 - Reações observadas à vacina da febre aftosa na região pós escapular de bovinos leiteiros.	21
Figura 4 - Produção de leite dos animais observados 19 dias antes da vacinação contra febre aftosa e 20 dias após, levando em consideração o dia da aplicação da vacina (dia 0) e os dias de aplicação do BST.	21

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 A FEBRE AFTOSA.....	9
2.1 Epidemiologia	9
2.2 Sinais clínicos	9
2.3 Diagnóstico	10
2.4 Controle	10
2.5 Importância econômica	10
3 A ERRADICAÇÃO DA FEBRE AFTOSA NO BRASIL.....	12
3.1 Programa Nacional de Erradicação da Febre Aftosa	12
3.2 Situação atual do Brasil para febre aftosa	13
3.3 Plano estratégico do PNEFA	13
4 A VACINAÇÃO CONTRA FEBRE AFTOSA NO BRASIL.....	15
4.1 A vacina	15
4.2 Reações à vacina da febre aftosa	16
5 ARTIGO.....	17
5.1 Introdução	18
5.2 Material e métodos	19
5.3 Resultados	20
5.4 Discussão	22
5.5 Considerações finais	23
6 CONCLUSÃO.....	27
REFERÊNCIAS	28

1 INTRODUÇÃO

A febre aftosa é uma enfermidade viral, de notificação obrigatória, que acomete todos os animais de casco fendido. É uma doença altamente contagiosa, podendo atingir até 100% de morbidade (RADOSTITS *et al.*, 2002). É considerada uma das doenças animais mais infecciosas e significativas economicamente, por ser uma importante barreira no comércio internacional de produtos de origem animal e devido aos seus altos custos de controle (INTERNATIONAL FEDERATION FOR ANIMAL HEALTH, 2012).

O controle e a erradicação da febre aftosa no Brasil se deram através de programas nacionais, que estabeleceram estratégias, das quais a principal foi a vacinação da população bovina e bubalina (BRASIL, 2007). Desta forma, o Brasil pôde se tornar um país livre de febre aftosa com vacinação e pretende se tornar um país livre sem vacinação nos próximos anos (BRASIL, 2017).

A utilização destas vacinas tem provocado exacerbadas reações vacinais, o que implica em importantes perdas econômicas pela diminuição no rendimento de carcaça de bovinos ao abate (LEAL *et al.*, 2014). Já em bovinos leiteiros, não há evidências ou estudos que demonstrem a influência da vacina da febre aftosa na produção de leite.

O objetivo deste trabalho foi revisar os últimos programas nacionais para a erradicação da febre aftosa no Brasil e o plano atual para a retirada da vacinação, bem como demonstrar os efeitos que esta vacina pode ocasionar em bovinos de leite no estado do Rio Grande do Sul.

2 A FEBRE AFTOSA

A febre aftosa é uma enfermidade infectocontagiosa, causada por um vírus da família *Picornaviridae*, gênero *Aphthovirus*. Existem sete sorotipos do vírus: O, A e C, que ocorrem na América do Sul; ASIA 1 que ocorre no Oriente Médio e Extremo Oriente; e SAT1, SAT2 e SAT3, que ocorrem no continente Africano (FLORES *et al.*, 2007). Todos os sorotipos possuem uma variedade de subtipos e não há imunidade cruzada entre eles, o que dificulta os programas de controle e erradicação da doença (FLORES *et al.*, 2007; RIET-CORREA *et al.*, 2007).

2.1 Epidemiologia

A febre aftosa é uma doença de distribuição mundial que acomete todos os animais de casco fendido, sendo os ruminantes e suínos mais susceptíveis. A doença geralmente ocorre na forma de um surto que rapidamente se dissemina entre os rebanhos (RADOSTITS *et al.*, 2002; FLORES *et al.*, 2007).

É uma doença altamente contagiosa, podendo atingir 100% de morbidade. Contudo, a mortalidade é baixa, cerca de 2% nos animais adultos e 20% nos jovens. As formas de transmissão incluem o contato direto entre os animais, o contato indireto com produtos de origem animal contaminados e principalmente, por aerossóis, podendo o vírus resistir por longos períodos na forma aerossol (RADOSTITS *et al.*, 2002; FLORES *et al.*, 2007).

Já em suínos a infecção ocorre principalmente através da via oral, não sendo a infecção por aerossóis tão importante nesta espécie. O trato respiratório superior dos suínos se mostrou menos permissivo à infecção experimental do *Aphthovirus* quando comparado ao trato gastrointestinal, o que evidenciou que estes animais são mais resistentes ao vírus da febre aftosa por inalação e necessitam de doses maiores de vírus para a infecção por ingestão (STENFELDT *et al.*, 2016).

A doença é disseminada entre os rebanhos através do movimento de animais infectados e pelo transporte do vírus em objetos inanimados, particularmente carne mal cozida e leite, não sendo descartada a introdução da doença num rebanho pelo sêmen bovino contaminado (RADOSTITS *et al.*, 2002).

2.2 Sinais clínicos

Os bovinos acometidos pela doença apresentam febre alta, aparecimento de vesículas e aftas na mucosa oral (língua e gengiva), patas e glândula mamária. As vesículas e bolhas se rompem, provocando um desconforto agudo e podendo levar à infecções bacterianas secundárias. Estas lesões provocam salivação intensa e claudicação, além de anorexia, emagrecimento progressivo e fraqueza (RADOSTITS *et al.*, 2002; RIET-CORREA *et al.*, 2007).

Os casos clínicos de febre aftosa em bovinos dificilmente causam a morte, contudo, provocam perdas econômicas significativas, tanto em rebanhos de corte como de leite (RIET-CORREA *et al.*, 2007).

Em ovinos, caprinos e suínos a doença é mais moderada e os sinais clínicos são mais discretos, sendo importante principalmente pelo risco de transmissão ao rebanho bovino (RADOSTITS *et al.*, 2002).

2.3 Diagnóstico

O diagnóstico definitivo é realizado através do isolamento do vírus em cultivos celulares, detecção de antígenos virais por ELISA e identificação dos ácidos nucleicos por PCR. Também pode ser realizado através da pesquisa de anticorpos por ELISA, vírus neutralização ou imunodifusão em gel de agarose (IDGA). O material de eleição para o diagnóstico laboratorial é a coleta das vesículas da mucosa oral, língua, gengiva, úbere e patas (RIET-CORREA *et al.*, 2007).

2.4 Controle

Os programas sanitários para controle e erradicação da febre aftosa comumente usados incluem a vacinação da população bovina, o rigoroso controle de trânsito, a quarentena de animais oriundos de fora da área do programa e o sacrifício compulsório dos animais infectados pela doença (RIET-CORREA *et al.*, 2007).

2.5 Importância econômica

Segundo Radostits *et al.* (2002), a febre aftosa é, provavelmente, a doença animal mais importante no mundo, pois apesar do baixo índice de mortalidade, ela provoca grandes perdas econômicas. Há perdas na produção quando a doença está presente, como a redução na

produção de leite e redução da fertilidade, mas também há despesas no controle e erradicação da doença, nas campanhas de vacinação e desenvolvimento e manutenção de sistemas de vigilância. Os recursos financeiros para a prevenção e combate da febre aftosa são os maiores do mundo em comparação com qualquer doença animal (RADOSTITS *et al.*, 2002; INTERNATIONAL FEDERATION FOR ANIMAL HEALTH, 2012).

Além dos altos custos de controle, a febre aftosa causa grandes impactos econômicos por ser uma importante barreira no comércio internacional de produtos de origem animal (INTERNATIONAL FEDERATION FOR ANIMAL HEALTH, 2012). Como a doença pode ser disseminada pelos produtos de origem animal, o comércio internacional destas *commodities* é limitado em diversos graus (GARCIA *et al.*, 2015). Os países livres de febre aftosa podem recusar a importação de produtos de origem animal de países afetados, fechando os mercados de exportação. No último caso da doença no Brasil, nos estados de Mato Grosso do Sul e Paraná em 2005, vários países proibiram a importação da carne bovina brasileira, levando a uma diminuição da exportação e redução nos preços da carne nacional, impactando consideravelmente a economia brasileira (INTERNATIONAL FEDERATION FOR ANIMAL HEALTH, 2012).

3 A ERRADICAÇÃO DA FEBRE AFTOSA NO BRASIL

A primeira ocorrência de febre aftosa no Brasil foi relatada em 1895, contribuindo para a criação do Ministério da Agricultura, Indústria e Comércio em 1909 (LYRA; SILVA, 2004). O Primeiro Programa de Combate à Febre Aftosa foi implantado no país em 1950, logo antes da criação do Centro Pan-Americano de Febre Aftosa (PANAFTOSA), sediado no Brasil em 1951 (BRASIL, 2018a)

Na década de 60, com a Campanha de Combate à Febre Aftosa e com o Projeto Nacional de Combate à Febre Aftosa, se deu início ao controle sistemático da doença, através da implantação de infraestrutura laboratorial, treinamento de pessoal e organização de campanhas de vacinação em algumas regiões do país (BRASIL, 2017; BRASIL, 2018a)

Em 1992, foi implantado o Programa Nacional de Erradicação da Febre Aftosa (PNEFA), o qual evoluiu consideravelmente com a implantação progressiva de zonas livres. A última revisão da base legal do PNEFA ocorreu no ano de 2007, buscando a erradicação da doença em todo o território nacional e a sustentação dessa condição sanitária por meio da implementação de um sistema de vigilância sanitária (BRASIL, 2007). Em 2017, o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) lançou o Plano Estratégico do PNEFA, que busca a suspensão da vacinação no país e o reconhecimento internacional de país livre de febre aftosa sem vacinação até 2023 (BRASIL, 2017).

3.1 Programa Nacional de Erradicação da Febre Aftosa

O Programa Nacional de Erradicação da Febre Aftosa (PNEFA), criado em 1992, está estabelecido, atualmente, na instrução normativa nº 44, de 2 de outubro de 2007. O PNEFA define estratégias para a erradicação da febre aftosa em todo território brasileiro, através da implantação de um sistema de vigilância sanitária apoiado nas estruturas do serviço veterinário oficial e a participação da comunidade (BRASIL, 2007).

As estratégias do programa envolvem o controle de movimentação de animais, a vigilância epidemiológica, com modernização do sistema de informação e fortalecimento do serviço veterinário oficial, a elaboração de um plano de contingência e de ação para atendimento dos casos suspeitos ou confirmados da doença, além da vacinação sistemática do rebanho bovino e bubalino (BRASIL, 2007).

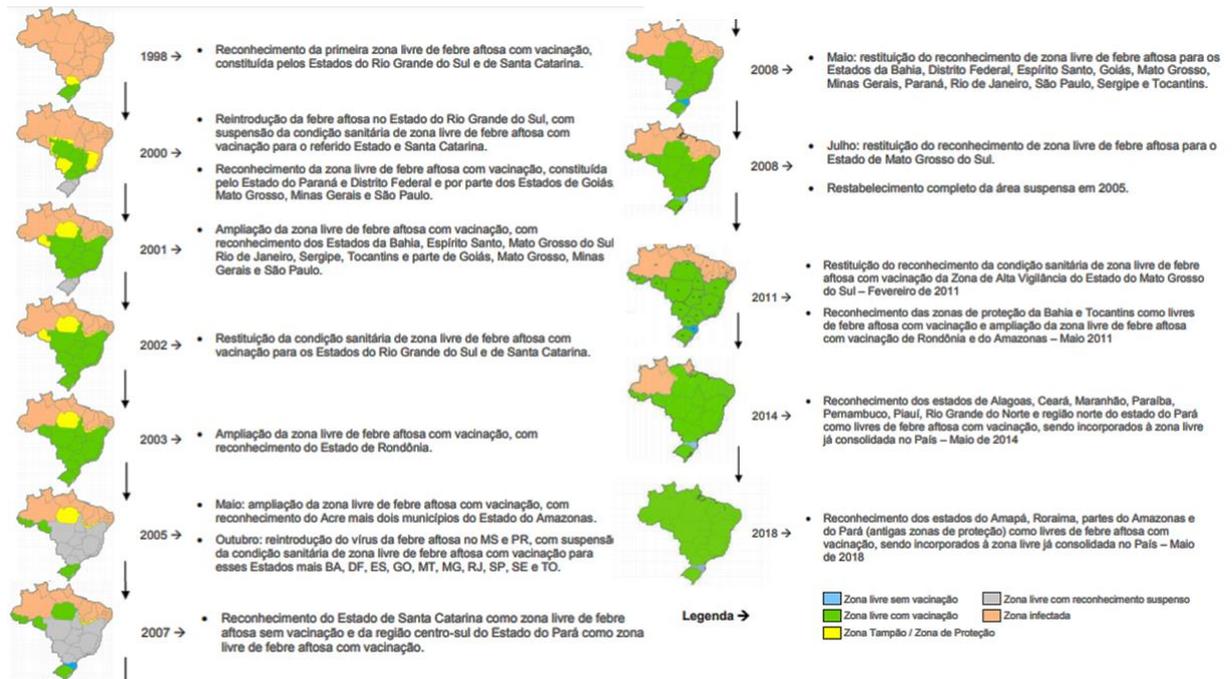
O PNEFA adotou a criação gradativa de zonas livres de febre aftosa, permitindo o Brasil avançar no processo de erradicação da doença. Para definir a condição sanitária de cada

região, foi utilizada a classificação: zona livre de febre aftosa sem vacinação, zona livre de febre aftosa com vacinação, zona tampão e de alta vigilância e zona não livre (BRASIL, 2007).

3.2 Situação atual do Brasil para febre aftosa

Atualmente, a doença está erradicada no Brasil, sendo os últimos registros nos estados do Paraná e Mato Grosso do Sul no ano de 2005. Em maio de 2018, a Organização Mundial de Saúde Animal (OIE) reconheceu o Brasil como livre de Febre Aftosa com vacinação, enquanto o estado de Santa Catarina é o único estado brasileiro com status de livre de Febre Aftosa sem vacinação desde 2007 (BRASIL, 2018b). A evolução das zonas livres de febre aftosa no Brasil está ilustrada na figura a seguir.

Figura 1 - Evolução geográfica e cronológica do processo de reconhecimento de zona livre de febre aftosa no Brasil, de 1998 a 2018.



Fonte: adaptado de BRASIL (2018b).

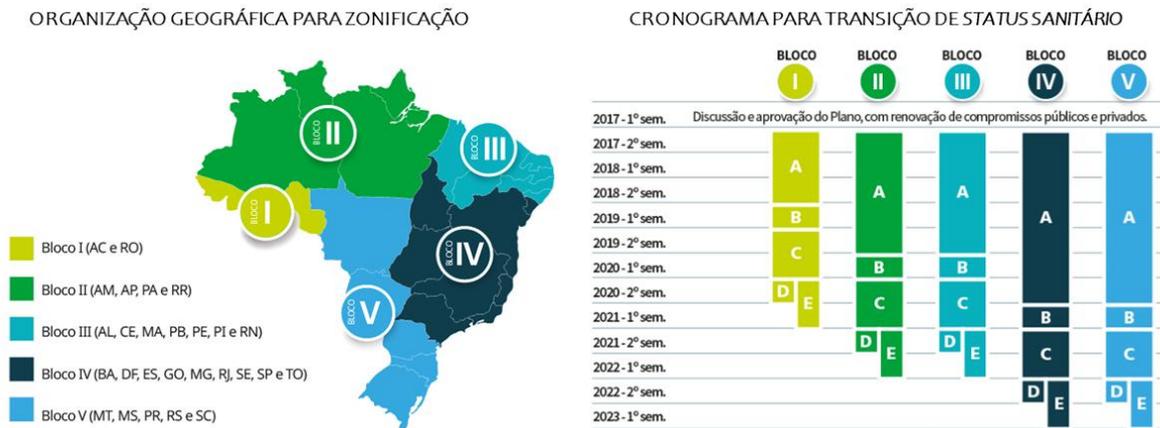
3.3 Plano estratégico do PNEFA

Visando acessar novos mercados, com melhor remuneração, mas também com maiores exigências sanitárias para febre aftosa, o Brasil deseja tornar-se livre de febre aftosa

sem vacinação. Para isto, foi organizado o Plano Estratégico do PNEFA, aprovado pela Portaria nº 116 de 20 de setembro de 2017, que busca a suspensão da vacinação no país e o reconhecimento internacional de país livre de febre aftosa sem vacinação até 2023 (BRASIL, 2017).

Para este processo de transição de *status sanitário*, de livre com vacinação para livre sem vacinação, as unidades federativas (UFs) brasileiras foram organizadas em cinco blocos, levando em consideração o tamanho dos rebanhos e a movimentação animal no país. Assim, foi estabelecido um cronograma para transição de *status sanitário*, para evolução progressiva das zonas livres, retirando a vacinação gradativamente (BRASIL, 2017).

Figura 2 - Organização geográfica do território brasileiro e cronograma para transição do status sanitário, de um país livre de febre aftosa com vacinação para livre sem vacinação.



Legenda: **A)** Implementação dos compromissos e ações prévias pactuadas; **B)** Comunicação à OIE em maio e Suspensão de vacinação em junho; **C)** Vigilância Soroepidemiológica; **D)** Reconhecimento pelo MAPA e encaminhamento de pleito à OIE; **E)** Avaliações e reconhecimento pela OIE.

Fonte: adaptado de BRASIL (2018a).

Além disso, o Plano Estratégico do PNEFA 2017-2023 também define outras operações, como o fortalecimento do sistema de vigilância em saúde animal, fortalecendo o diagnóstico laboratorial para doenças vesiculares e o controle da movimentação de animais; a ampliação das capacidades dos Serviços Veterinários, capacitando profissionais e fortalecendo o sistema de emergência zoossanitárias; além de promover a educação e comunicação social em saúde animal, entre outros (BRASIL, 2017).

4 A VACINAÇÃO CONTRA FEBRE AFTOSA NO BRASIL

Segundo o PNEFA, a vacinação contra a febre aftosa no Brasil é sistemática e obrigatória em bovinos e bubalinos de todas as idades em áreas definidas pelo MAPA. É proibida a vacinação de caprinos, ovinos e suínos e de outras espécies suscetíveis (BRASIL, 2007).

As estratégias de vacinação variam conforme o estado e região do país, sendo que no estado do Rio Grande do Sul, deve ser realizada a vacinação semestral de animais com até 24 meses de idade e anual para animais com mais de 24 meses de idade (BRASIL, 2007).

No Brasil, a aquisição e aplicação das vacinas contra a febre aftosa é de responsabilidade dos produtores rurais, os quais devem comprovar a aquisição da vacina em quantidade compatível com a exploração pecuária. Cabe ao serviço veterinário oficial a responsabilidade de fiscalização do comércio, da distribuição e da aplicação da vacina contra a febre aftosa, além de garantir a qualidade da vacina produzida (BRASIL, 2007).

4.1 A vacina

A vacina utilizada para proteção contra febre aftosa no Brasil é uma vacina oleosa, composta pelos antígenos virais inativados e os adjuvantes (AFTOVACIN® OLEOSA, 2018), sendo estes, substâncias essenciais para produzir uma memória imunológica a longo prazo (TIZARD, 2002).

Os adjuvantes utilizados são o óleo mineral e a saponina. O óleo mineral estimula uma resposta inflamatória local crônica e o antígeno é lentamente liberado da fase aquosa da emulsão. A saponina é uma substância derivada da casca de uma árvore e possui atividades tóxicas e adjuvantes, sendo que seu fracionamento pode isolar as saponinas adjuvantes (TIZARD, 2002).

A partir do ano de 2019, a saponina foi removida da composição da vacina e a dose foi reduzida de 5 mL para 2 mL. Além disso, foi removido o antígeno viral tipo C, permanecendo proteção contra o vírus tipo A e tipo O (AFTOVACIN® OLEOSA, 2018), visto que o vírus tipo C é considerado ausente desde a década de 90 (LYRA; SILVA, 2004).

Há um rigoroso controle de qualidade na produção das vacinas contra a febre aftosa, desde seu processo de produção até o produto acabado. A liberação para comercialização de cada partida de vacina é realizada pelo MAPA após a realização de testes oficiais e sua

aprovação, a fim de garantir a sua qualidade e proteção dos animais vacinados (BRASIL, 2018c).

4.2 Reações à vacina da febre aftosa

A vacinação contra febre aftosa pode acarretar reações inflamatórias que se caracterizam por nódulos ou abscessos no local de aplicação (LEAL *et al.*, 2014). Estas reações podem estar relacionadas com a aplicação incorreta da vacina, quebras da agulha dentro do músculo ou contusões durante o manejo dos animais. Da mesma forma, a contaminação das agulhas também está relacionada com a formação de abscessos vacinais, por isto se faz fundamental a utilização de agulhas limpas e desinfetadas. Indica-se trocar a agulha com frequência e evitar a utilização de agulhas tortas, enferrujadas ou com ponta rombudas (DE SOUZA; SOARES; FERREIRA, 2009).

Contudo, deve se considerar também as características da própria vacina como causas da reação vacinal. A saponina, que era utilizada como adjuvante na composição da vacina, tem sido relacionada com a exacerbada reação inflamatória (CONFEDERAÇÃO DA AGRICULTURA E PECUÁRIA DO BRASIL, 2017). Permaneceu como adjuvante o óleo mineral, que também pode provocar lesões maiores e mais persistentes, pois estes adjuvantes oleosos induzem uma reação inflamatória local crônica, levando a formação de granulomas ou abscessos ao redor da substância inoculada (TIZARD, 2002).

Além disso, reações também foram atribuídas à vacina da febre aftosa ao descartar a contaminação bacteriana como causa do abscesso, através de resultados negativos de culturas microbiológicas das lesões (LEAL *et al.*, 2014).

Diversos estudos mostraram que estas reações vacinais ocasionam diminuição no rendimento de carcaça de bovinos ao abate pela remoção do músculo afetado e, conseqüentemente, resultam em importantes prejuízos econômicos (MORO *et al.*, 2001; FRANÇA FILHO *et al.*, 2006; LEAL *et al.*, 2014). No entanto, não foram verificados trabalhos com metodologia comprovada que evidenciem outros efeitos da vacina da febre aftosa em bovinos, como a influência na produção leiteira.

5 ARTIGO

Efeitos na produção de leite e incidência de reação vacinal em bovinos leiteiros imunizados contra febre aftosa no estado do Rio Grande do Sul

Jasmyne Antônia Robattini¹, André Gustavo Cabrera Dalto²

¹ Graduanda em Medicina Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre- RS Brasil.

² Professor Departamento de Medicina Animal, Setor de Grandes Ruminantes, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre- RS Brasil.

RESUMO

A febre aftosa representa uma importante barreira no comércio internacional de produtos de origem animal, podendo acarretar em significativas perdas econômicas. A vacinação sistemática de bovinos e bubalinos foi fundamental para a erradicação da doença, no entanto, a utilização de vacinas pode ocasionar reações vacinais no local de aplicação. O objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos da vacina na produção de bovinos de leite e observar a incidência de reações vacinais no local de aplicação. Em uma propriedade leiteira localizada no município de Salvador do Sul, estado do Rio Grande do Sul, foram vacinados 270 animais contra febre aftosa no mês de maio de 2019. A vacina foi administrada por via subcutânea, com seringas e agulhas descartáveis para cada animal. Antes da vacinação foi realizada uma inspeção dos animais para certificação de que não existia lesão prévia no local onde seria aplicado vacina e vinte e um dias após a vacinação foi realizada uma nova inspeção para verificar a presença de reações vacinais. Foram utilizados dados da produção leiteira individual de 231 animais três semanas antes e depois da vacinação contra febre aftosa. Os dados foram comparados através do teste T para amostras pareadas, onde foi utilizado o programa SPSS v. 20.0® e considerado um nível de significância de 5% para as comparações estabelecidas. Dos animais vacinados, 183 apresentaram lesões (79,2%) no local de aplicação, mesmo quando realizada de acordo com as boas práticas de vacinação, o que evidencia o alto poder de reação provocada pelos componentes da vacina. Quanto ao volume de leite produzido, foi verificado que os animais mantiveram o padrão de lactação, com isso, não foi evidenciada influência na produção de leite após realização da vacina.

Palavras-chave: *Aphthovirus*, reação vacinal, produção de leite.

ABSTRACT

Foot and mouth disease represents an important barrier in the international commerce of animal products, with large economic losses as a possible outcome. The systematic vaccination of bovines and buffalos was fundamental for the eradication of the disease, however, the use of vaccines can bring reactions where is applied. The objectives of this paper were to review the current control of the disease in Brazil, evaluate the effects of the vaccination protocol in the production of dairy cows and to observe the occurrence of vaccinal reaction in the animals. In a milking property localized in the municipality of Salvador do Sul, Rio Grande do Sul, 270 animals were vaccinated against foot and mouth disease in May 2019. The vaccine was administered via a subcutaneous application using disposable syringes and needles for each animal. Before the vaccination an animal inspection was performed to certify that there was no previous injury at the site where the vaccine would be administered and twenty-one days after the vaccination a new inspection was realized to verify the presence of reactions to the vaccine. Data from the individual milk production of 231 animals was compared to three weeks before and after the vaccination protocol. This data was compared using a T-test for paired samples, with the use of SPSS v. 20.0® program and was considered a 5% significance for the established comparison. 183 animals (79,2%) presented injuries in the application local, even when the vaccination recommended practices was followed, which shows the high reaction power provoked by the vaccine components. All the animals maintained their lactation pattern, not showing any influence in the milk production after the vaccination protocol.

Keywords: *Aphthovirus*, vaccine reaction, milk production.

5.1 Introdução

A febre aftosa é uma doença viral, causada por um *Aphthovirus* e acomete todos os animais de casco fendido (RADOSTITS *et al.*, 2002). É uma enfermidade de notificação obrigatória, altamente contagiosa e representa uma importante barreira no comércio

internacional de produtos de origem animal, podendo acarretar em significativas perdas econômicas (INTERNATIONAL FEDERATION FOR ANIMAL HEALTH, 2012).

Atualmente, a doença está erradicada no Brasil e o país é reconhecido pela OIE como zona livre de febre aftosa com vacinação desde o ano de 2018 (BRASIL, 2018). No entanto, a utilização de vacinas pode ocasionar reações vacinais como abscessos no local de aplicação, que podem estar relacionados com a aplicação incorreta e contaminação no momento da vacinação (DE SOUZA; SOARES; FERREIRA, 2009). Contudo, o aparecimento de exacerbada reação à vacina da febre aftosa também tem sido relacionado ao adjuvante da vacina, uma substância chamada saponina (CONFEDERAÇÃO DA AGRICULTURA E PECUÁRIA DO BRASIL, 2017). Desta forma, visando reduzir estas reações, no ano de 2018 a dose foi reduzida de 5 mL para 2 mL e a saponina foi removida da composição da vacina (AFTOVACIN® OLEOSA, 2018).

Alguns estudos mostraram que estas reações vacinais resultam em importantes prejuízos econômicos, por diminuição do rendimento de carcaça de bovinos ao abate. (MORO *et al.*, 2001; FRANÇA FILHO *et al.*, 2006; LEAL *et al.*, 2014). Já em bovinos de leite não foram verificados trabalhos com metodologia comprovada que apresentem algum indício de influência da vacinação de febre aftosa na produção leiteira.

Com isso, o objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos da vacina da febre aftosa na produção de bovinos de leite de alta lactação, buscando comprovar ou descartar a hipótese de que a vacina diminui a produção de leite, além de observar a incidência de reações vacinais no local de aplicação.

5.2 Material e métodos

O presente estudo foi realizado em uma propriedade de leite localizada no município de Salvador do Sul, estado do Rio Grande do Sul. A propriedade possuía 270 vacas em lactação, com produção média de 28 litros de leite/vaca/dia. Os animais ficavam confinados em sistema *Free Stall* e eram ordenhados duas vezes ao dia. Dos 270 animais, foi utilizada uma amostra de 231 animais, pois foram retirados do estudo animais que foram encaminhados para seu período seco durante o período de coleta de dados. Destes animais, 154 eram da raça Holandesa (66,7%), 75 da raça Jersey (32,5%) e 2 da raça Girolando (0,9%).

Conforme o calendário de vacinação contra a febre aftosa, elaborado pelo MAPA, a vacinação ocorreu no mês de maio em todas as vacas da propriedade. As vacinas foram adquiridas e armazenadas na temperatura de 2 a 8°C até o momento de aplicação. A vacina foi

administrada por via subcutânea na região pós-escapular, sendo utilizadas individualmente seringas descartáveis de 3ml e agulhas hipodérmicas descartáveis 40x1,2mm.

Antes da aplicação das vacinas foi realizada uma inspeção de cada animal para a certificação de que não existia lesão prévia. Uma nova inspeção foi realizada 21 dias após a vacinação, para verificar a presença de reações vacinais, as quais foram quantificadas.

Os dados da produção de leite foram obtidos através do software *SmartDairy*[®] *HerdMetrix*[™], que armazena os dados provenientes da máquina de ordenha *Boumatic*[®]. Foram utilizados dados da produção leiteira individual dos 231 animais, 21 dias antes da vacinação e 21 dias após a vacinação contra febre aftosa. Os dados foram tabulados em planilhas eletrônica através do programa *Microsoft Excel*[®] para melhor visualização do padrão produtivo do rebanho. Posteriormente, os dados de produção de leite 15 dias antes e 15 dias após a vacina foram comparados através do teste T para amostras pareadas, onde foi utilizado o programa SPSS v. 20.0[®] e considerado um nível de significância de 5% para as comparações estabelecidas.

Durante o período de realização deste trabalho, os animais receberam injeções de somatotropina bovina (BST) com intervalo de 10 dias a cada aplicação, o que era realizado de rotina na propriedade. A somatotropina estimula a formação e secreção de fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) pelo fígado, promovendo o aumento da produção de leite das vacas e o aumento do consumo de alimento (BOOSTIN[®], 2018). O BST foi administrado em vacas a partir de 100 dias de lactação, desta forma, as vacas entre 100 e 130 dias de lactação foram excluídas dos testes estatísticos para verificar a produção leiteira, visando retirar a influência do BST em apenas alguns dias do estudo. Os animais que receberam BST durante todo o período de coleta de dados e os que não receberam, permaneceram no estudo.

5.3 Resultados

Dos 231 animais do estudo, nenhum apresentava lesão prévia no local onde a vacina foi aplicada. Aos 21 dias após a vacinação 183 animais (79,2%) apresentaram reação vacinal e 43 animais (18,6%) não apresentaram reação. Quanto à característica racial, 77% das vacas Jersey e 83% das vacas Holandesas apresentaram reação vacinal.

As reações vacinais observadas eram arredondadas, de tamanhos variáveis e consistência firme (figura 3).

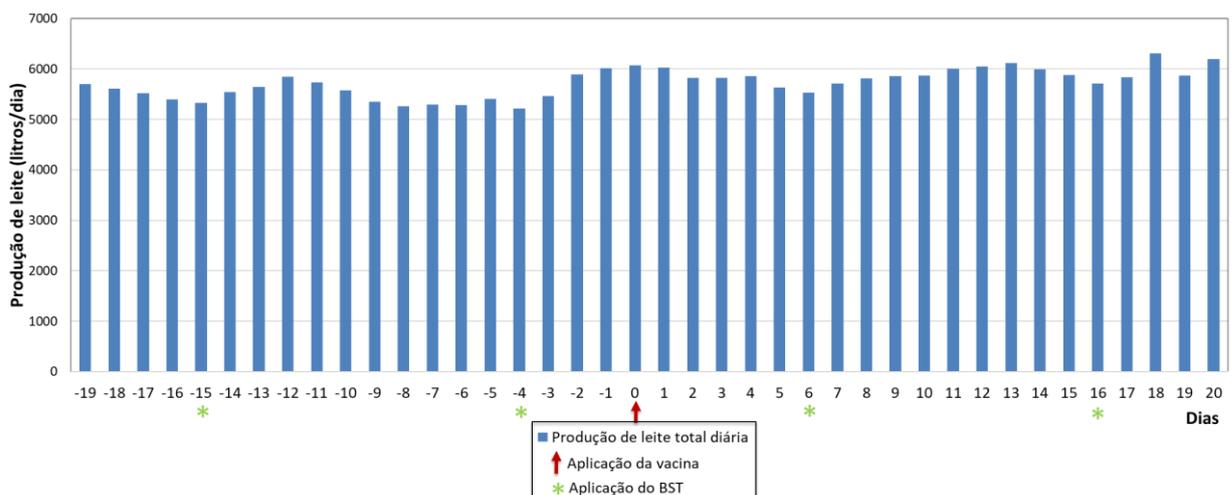
Figura 3 - Reações observadas à vacina da febre aftosa na região pós escapular de bovinos leiteiros.



Fonte: o próprio autor (2019).

Foi verificado que as vacas mantiveram um padrão na produção leiteira nos 19 dias que antecederam a vacinação e nos 20 dias após a vacinação, aumentando a quantidade de leite produzida após a aplicação de BST e diminuindo nos dias que antecedem a próxima aplicação, conforme ilustrado na figura abaixo.

Figura 4 - Produção de leite dos animais observados 19 dias antes da vacinação contra febre aftosa e 20 dias após, levando em consideração o dia da aplicação da vacina (dia 0) e os dias de aplicação do BST.



Fonte: o próprio autor (2019).

Para comparar a produção de leite total produzida 15 dias antes e 15 dias após a vacina, os animais foram divididos em animais que não receberam BST (43 animais) e animais que receberam BST (159 animais). Foi verificada diferença significativa ($p < 0,05$) na produção, com um aumento na quantidade de leite produzida após a vacinação em ambos os grupos.

5.4 Discussão

Apesar das alterações na composição da vacina, com intuito de reduzir a incidência de reações (AFTOVACIN® OLEOSA, 2018), e da metodologia seguir padrões de boas práticas de vacinação foi evidenciada uma grande quantidade de reações (79,2%), diferente do que foi encontrado por Moro *et al.* (2001), que observou 29,9% de reações vacinais na carcaça de bovinos ao abate. Também discordando destes resultados, Leal *et al.* (2014) observou reações à vacina da febre aftosa em 1.815 de um total de 5.000 bovinos abatidos em frigorífico (36,3%). Vale ressaltar que estes trabalhos avaliaram as reações no momento do abate, o que pode promover um maior intervalo de tempo entre aplicação da vacina e avaliação da lesão e, conseqüentemente, pode levar à regressão da lesão com o passar do tempo.

Tanto os animais da raça Jersey quanto os animais da raça Holandesa apresentaram grande quantidade de reação vacinal, portanto, não houve diferença aparente em relação a característica racial e a presença de reações.

George *et al.* (1995) mostraram que ao ser aplicado a mesma vacina contra clostridioses com diferentes volumes, foi verificada menor incidência de reações à vacina de menor volume (2 mL) quando comparada à vacina de maior volume (5 mL). Resultados similares não foram observados no presente estudo, dado que, mesmo com a redução da vacina da febre aftosa de 5 mL para 2 mL, as reações vacinais foram encontradas em grande parte do rebanho vacinado.

A utilização de agulhas descartáveis e individuais para cada animal busca descartar a contaminação como causa da reação vacinal (DE SOUZA; SOARES; FERREIRA, 2009). Embora não seja possível determinar uma causa para o aparecimento de reações, é possível que esteja relacionada às características da própria vacina. Mesmo com a retirada da saponina de sua composição, o adjuvante oleoso se manteve. Segundo Tizard (2002), os adjuvantes oleosos podem levar a formação de um granuloma no local de aplicação, através de uma resposta inflamatória crônica no local. Estes granulomas podem ser abscessos estéreis e se ocorrer contaminação no momento da aplicação, esses abscessos podem se tornar infectados.

Não foi evidenciada uma influência negativa da vacinação na produção de leite, visto que as vacas mantiveram o padrão de produção antes e depois da aplicação da vacina. Ao suplementar um rebanho com BST, se espera que a produção de leite aumente 3 a 4 dias após a aplicação, atingindo o pico de produção no dia 4 e depois diminui gradativamente (AYRES *et al.*, 2016), como foi possível observar nos animais deste estudo. Estes ciclos (aumentando e diminuindo a produção a cada aplicação do BST) seguem de maneira uniforme tanto antes quanto após a vacinação, não mostrando indícios de que a vacina contra a febre aftosa tenha afetado a produção leiteira (Figura 3).

Além disso, foi observado que a produção de leite total produzida aumentou nos 15 dias após a vacinação quando comparada à produção de leite 15 dias antes, tanto nos animais que eram suplementados com BST quanto os animais que não recebiam BST, descartando, desta forma, os efeitos do BST como responsável deste aumento. Possivelmente o aumento seja em função da evolução da curva de lactação normal dos animais, pois os animais que não recebiam o BST tinham menos de 100 dias em lactação, assim, era esperado que estes animais estivessem progredindo para o seu pico de lactação (COBUCI *et al.*, 2004).

Esses dados se tornam de grande valia para produção leiteira uma vez que não foram encontrados registros de estudos avaliando essa variável e o fato de os animais apresentarem reações no local da vacina poderiam sugerir uma queda na produção.

5.5 Considerações finais

Dado que grande parte dos animais vacinados contra febre aftosa desenvolveram reações vacinais, pode ser concluído que esta reação esteja limitada ao local de aplicação e não tenha efeitos sistêmicos, uma vez que não afetou a produção leiteira. A vacina da febre aftosa é inativada, logo, é improvável que provoque doenças ou reações sistêmicas, sendo segura em relação à virulência residual já que os organismos se encontram mortos. Em contraponto, as vacinas inativadas necessitam o uso de adjuvantes para aumentar a antigenicidade efetiva, o que pode provocar reações locais (TIZARD, 2002), como foi observado neste estudo.

Comitê de ética

O presente trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais, protocolado sob número 23078.017735/2017-21 em reunião realizada no dia 25 de outubro de 2017 em Porto Alegre, Rio Grande do Sul.

Referências

- AFTOVACIN® OLEOSA. Responsável técnico: Dr Leonardo B. R. Costa. São Paulo: MSD Saúde Animal, 2018. Bula de remédio.
- AYRES, H.; NICHI, M.; VIECHNIESKI, S. L.; BARUSELLI, P. S.; ALMEIDA, R. Effect of two different bovine somatotropins on reproductive outcomes of dairy cows in Brazil. *In: WORLD BUIATRICS CONGRESS*, 29., 2016, Dublin. **Proceedings**. Budapest: World Association for Buiatrics, 2016, p. 572.
- BOOSTIN®. Responsável técnico: Raquel Akemi Sinzato Panca. São Paulo: MSD Saúde Animal, 2018. Bula de remédio.
- BRASIL. Ministério da agricultura, pecuária e abastecimento. **Evolução das zonas livres de febre aftosa no Brasil**. Brasília, DF: MAPA, 2018. Disponível em: http://www.agricultura.gov.br/assuntos/sanidade-animal-e-vegetal/saude-animal/programas-de-saude-animal/febre-aftosa/documentos-febre-aftosa/EvoluodaszonaslivresdeFA_2018.pdf. Acesso em 19 maio, 2019.
- BRASIL. Ministério da agricultura, pecuária e abastecimento. Instrução normativa nº 44, de 2 de outubro de 2007. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, n. 191, p. 2-10, 3 out. 2007.
- COBUCCI, J. A.; EUCLYDES, R. F.; COSTA, A. N.; LOPES, P. S.; TORRES, R. A.; PEREIRA, C. S. Análises da Persistência na Lactação de Vacas da Raça Holandesa, Usando Produção no Dia do Controle e Modelo de Regressão Aleatória. **R. Bras. Zootec.**, Viçosa, v. 33, n. 3, p. 546-554, 2004.
- CONFEDERAÇÃO DA AGRICULTURA E PECUÁRIA DO BRASIL. **Nota técnica nº 30/2017: Reações adversas à vacina contra Febre Aftosa**. Brasília, DF: CNA, 2017. Disponível em: <https://www.agricultura.rs.gov.br/upload/arquivos/201711/24091100-nt-cna-reacao-vacinal.pdf>. Acesso em: 19 maio, 2019.
- DE SOUZA, V. F.; SOARES, C. O.; FERREIRA, S. F. Vacinação, a importância das boas práticas e a prevenção de doenças de interesse em bovinocultura. **Embrapa Gado de Corte - Comunicado Técnico 122**, Campo Grande, MS, 1ª ed, 2009. Disponível em: <https://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/infoteca/bitstream/doc/853366/1/Vacinacaoaimportanciaasboaspraticaseaprevencao.pdf>. Acesso em: 5 maio, 2019.
- FRANÇA FILHO, A. T.; ALVES, G. G.; MESQUITA, A. J.; CHIQUETO, C. E.; BUENO, C. P.; OLIVEIRA, A. S. C. Perdas econômicas por abscessos vacinais e/ou medicamentosos em carcaças de bovinos abatidos no estado de Goiás. **Ciência Animal Brasileira**, Goiás, v. 7, n. 1, p. 93-96, jan./mar. 2006.
- GEORGE, M. H.; HEINRICH, P. E.; DEXTER, D. R.; MORGAN, J. B.; ODDE, K. G.; GLOCK, R. D.; TATUM, J.D.; COWMAN, G. L.; SMITH, G. C. Injection-site lesions in carcasses of cattle receiving injections at branding and at weaning. **Journal of animal science**, Champaign, v. 73, n. 11, p. 3235-3240, 1995.
- INTERNATIONAL FEDERATION FOR ANIMAL HEALTH. **The costs of animal disease**. Brussels: Oxford Analytica, 2012. Disponível em:

<https://healthforanimals.org/component/attachments/attachments.html?task=attachment&id=186>. Acesso em: 15 abr. 2019.

LEAL, P. V.; PUPIN R. C.; SANTOS A. C.; FACCIN T. C.; SURDI E.; LEAL C. R. B.; BRUMATTI R. C.; LEMOS R. A. A. 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, v. 34, n. 8, p. 738-742, ago. 2014.

MORO, E.; JUNQUEIRA, J. O. B.; UMEHARA, O. Levantamento da incidência de reações vacinais e/ou medicamentosas em carcaças de bovinos na desossa em frigoríficos no Brasil. **A Hora Veterinária**, Porto Alegre, n. 123, p. 55-57, 2001.

RADOSTITS, O. M.; GAY, C. C.; BLOOD, D. C.; HINCHCLIFF, K. W. **Clínica veterinária: Um tratado de doenças dos bovinos, ovinos, suínos, caprinos e equinos**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S. A., 2002. 1737 p.

TIZARD, I. R. **Imunologia veterinária: uma introdução**. 6 ed. São Paulo: Roca, 2002. 520 p.

6 CONCLUSÃO

Apesar da vacinação contra a febre aftosa ser uma estratégia de fundamental importância para a erradicação da doença, foi possível evidenciar neste trabalho os aspectos da utilização desta vacina em bovinos de leite. Não foi verificada influência negativa da vacinação na produção de bovinos de leite no estado do Rio Grande do Sul, mas merece destaque a alta incidência de reações vacinais mesmo com as alterações na composição da vacina e mesmo quando a aplicação é realizada de maneira adequada, o que evidencia o alto poder de reação provocada pelos seus componentes.

Esses resultados reforçam a necessidade de melhorias na composição da vacina contra febre aftosa no Brasil para minimizar a ocorrência de reações vacinais, ou por outro lado, afirmam a necessidade de execução do Plano Estratégico do PNEFA para suspensão da vacinação no país. Se espera que além da retirada da vacinação, seja executada as outras operações definidas no plano, para que o Brasil possa se tornar um país livre de febre aftosa sem vacinação e que possa garantir a continuidade deste *status sanitário*.

REFERÊNCIAS

- AFTOVACIN® OLEOSA. Responsável técnico: Dr Leonardo B. R. Costa. São Paulo: MSD Saúde Animal, 2018. bula de remédio.
- AYRES, H.; NICHI, M.; VIECHNIESKI, S. L.; BARUSELLI, P. S.; ALMEIDA, R. Effect of two different bovine somatotropins on reproductive outcomes of dairy cows in Brazil. *In: WORLD BUIATRICS CONGRESS*, 29., 2016, Dublin. **Proceedings**. Budapest: World Association for Buiatrics, 2016, p. 572.
- BOOSTIN®. Responsável técnico: Raquel Akemi Sinzato Panca. São Paulo: MSD Saúde Animal, 2018. Bula de remédio.
- BRASIL. Ministério da agricultura, pecuária e abastecimento. **Brasil livre da febre aftosa**. Brasília, DF: MAPA, 2018a. Disponível em: <http://www.agricultura.gov.br/assuntos/sanidade-animal-e-vegetal/saude-animal/programas-de-saude-animal/febre-aftosa/brasil-livre-da-aftosa>. Acesso em 19 maio, 2019.
- BRASIL. Ministério da agricultura, pecuária e abastecimento. **Evolução das zonas livres de febre aftosa no Brasil**. Brasília, DF: MAPA, 2018b. Disponível em: http://www.agricultura.gov.br/assuntos/sanidade-animal-e-vegetal/saude-animal/programas-de-saude-animal/febre-aftosa/documentos-febre-aftosa/EvoluodaszonaslivresdeFA_2018.pdf. Acesso em 19 maio, 2019.
- BRASIL. Ministério da agricultura, pecuária e abastecimento. Instrução normativa nº 44, de 2 de outubro de 2007. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, n. 191, p. 2-10, 3 out. 2007.
- BRASIL. Ministério da agricultura, pecuária e abastecimento. Instrução normativa nº 11, de 18 de janeiro de 2018. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, n. 15, p. 4, 22 jan. 2018c.
- BRASIL. Ministério da agricultura, pecuária e abastecimento. **Programa Nacional de Erradicação e Prevenção de Febre Aftosa PNEFA: plano estratégico 2017-2026: versão 1.0**. Brasília, DF, MAPA, 2017. Disponível em: http://www.agricultura.gov.br/assuntos/sanidade-animal-e-vegetal/saude-animal/programas-de-saude-animal/febre-aftosa/pnefa-2017-2026/arquivos/PNEFA_Plano_Estratgico_2017_2026.pdf. Acesso em: 19 maio, 2019.
- COBUCCI, J. A.; EUCLYDES, R. F.; COSTA, A. N.; LOPES, P. S.; TORRES, R. A.; PEREIRA, C. S. Análises da Persistência na Lactação de Vacas da Raça Holandesa, Usando Produção no Dia do Controle e Modelo de Regressão Aleatória. **R. Bras. Zootec.**, Viçosa, v. 33, n. 3, p. 546-554, 2004.
- CONFEDERAÇÃO DA AGRICULTURA E PECUÁRIA DO BRASIL. **Nota técnica nº 30/2017**. Reações adversas à vacina contra Febre Aftosa. Brasília, DF: CNA, 2017. Disponível em: <https://www.agricultura.rs.gov.br/upload/arquivos/201711/24091100-nt-cna-reacao-vacinal.pdf>. Acesso em: 19 maio, 2019.
- DE SOUZA, V. F.; SOARES, C. O.; FERREIRA, S. F. Vacinação, a importância das boas práticas e a prevenção de doenças de interesse em bovinocultura. **Embrapa Gado de Corte - Comunicado Técnico 122**, Campo Grande, MS, 1ª ed, 2009. Disponível em:

<https://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/infoteca/bitstream/doc/853366/1/Vacinacaoaimportanciadasboaspraticaseaprevencao.pdf>. Acesso em: 5 maio, 2019.

FLORES, E. F. **Virologia veterinária**. Santa Maria: Ed. da UFSM, 2007. 888 p.

FRANÇA FILHO, A. T.; ALVES, G. G.; MESQUITA, A. J.; CHIQUETO, C. E.; BUENO, C. P.; OLIVEIRA, A. S. C. Perdas econômicas por abscessos vacinais e/ou medicamentosos em carcaças de bovinos abatidos no estado de Goiás. **Ciência Animal Brasileira**, Goiás, v. 7, n. 1, p. 93-96, jan./mar. 2006.

GARCIA, D.; CORDEIRO DE SA, C.; MCMANUS, C.; DE MELO, C. Impactos do surto de febre aftosa de 2005 sobre as exportações de carne bovina brasileira. **Ciência Animal Brasileira**, Goiás, v. 16, n. 4, p. 525-537, out. 2015.

GEORGE, M. H.; HEINRICH, P. E.; DEXTER, D. R.; MORGAN, J. B.; ODDE, K. G.; GLOCK, R. D.; TATUM, J.D.; COWMAN, G. L.; SMITH, G. C. Injection-site lesions in carcasses of cattle receiving injections at branding and at weaning. **Journal of animal science**, Champaign, v. 73, n. 11, p. 3235-3240, 1995.

INTERNATIONAL FEDERATION FOR ANIMAL HEALTH. **The costs of animal disease**. Brussels: Oxford Analytica, 2012. Disponível em: <https://healthforanimals.org/component/attachments/attachments.html?task=attachment&id=186>. Acesso em: 15 abr. 2019.

LEAL, P. V.; PUPIN R. C.; SANTOS A. C.; FACCIN T. C.; SURDI E.; LEAL C. R. B.; BRUMATTI R. C.; LEMOS R. A. A. 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, v. 34, n. 8, p. 738-742, ago. 2014.

LYRA, T. M. P.; SILVA, J. A. A febre aftosa no Brasil, 1960-2002. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 56, n. 5, p. 565-576, out. 2004.

MORO, E.; JUNQUEIRA, J. O. B.; UMEHARA, O. Levantamento da incidência de reações vacinais e/ou medicamentosas em carcaças de bovinos na desossa em frigoríficos no Brasil. **A Hora Veterinária**, Porto Alegre, n. 123, p. 55-57, 2001.

RADOSTITS, O. M.; GAY, C. C.; BLOOD, D. C.; HINCHCLIFF, K. W. **Clínica veterinária: Um tratado de doenças dos bovinos, ovinos, suínos, caprinos e equinos**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S. A., 2002. 1737 p.

RIET-CORREA, F.; SCHILD, A. L.; LEMOS, R. A. A.; BORGES, J. R. J. **Doenças de ruminantes e equinos**. 3. ed. Santa Maria: Pallotti, 2007. v. 1. 722 p.

STENFELDT, C.; SEGUNDO, F. D.; SANTOS, T.; RODRIGUEZ, L. L.; ARZT, J. The pathogenesis of foot-and-mouth disease in pigs. **Frontiers in veterinary science**, Lausanne, v. 3, p. 41, mai. 2016.

TIZARD, I. R. **Imunologia veterinária: uma introdução**. 6 ed. São Paulo: Roca, 2002. 520 p.