

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
ESCOLA DE VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

Disciplina: SEMINÁRIOS APLICADOS

VACINAS UTILIZADAS NO MANEJO SANITÁRIO DE BOVINOS

Thais Miranda Silva Freitas

Orientador: Prof.^a Dr.^a Maria Clorinda Soares Fioravanti

GOIÂNIA

2012

THAIS MIRANDA SILVA FREITAS

VACINAS DE USO EM PRODUÇÃO DE BOVINOS

Seminário apresentado junto à disciplina de Seminários Aplicados do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás

Nível: Mestrado

Área de Concentração:

Sanidade Animal, Higiene e Tecnologia de Alimentos

Linha de Pesquisa:

Etiopatogenia, epidemiologia, diagnóstico e controle das doenças infecciosas dos animais

Orientador:

Prof.^a Dr.^a Maria Clorinda Soares Fioravanti . EVZ/UFG

Comitê de Orientação:

Pesq. Dr. Alexandre Floriano Ramos . Embapa Cenargen
Prof. Dr. Cristiano Barros de Melo . FAV/UnB

GOIÂNIA

2012

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DE LITERATURA	2
2.1 Sanidade dos bovinos	2
2.2 Tipos de imunidade	4
2.3 Produção de vacinas	5
2.4 Tipos de vacinas	10
2.4.1 Vacinas autógenas	10
2.4.2 Vacinas vivas atenuadas	11
2.4.3 Vacinas inativadas	13
2.4.4 Vacinas de subunidades	13
2.4.5 Vacinas de peptideos sinteticos	15
2.4.6 Vacinas de dna	15
2.5 Vacinas contra as principais enfermidades na criação de bovinos	16
2.5.1 Vacinas contra bactérias	17
2.5.2 Vacinas contra vírus	20
2.5.3 Vacinas contra ecto e endoparasitos	24
2.6 Fatores relacionados à eficácia da vacina e da vacinação	25
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS	28
REFERÊNCIAS	29

1 INTRODUÇÃO

O rebanho bovino brasileiro apresenta destaque tanto no mercado interno quanto no externo. Para obter a confiabilidade desses mercados, foi e é necessário manter os rebanhos livres de enfermidades haja vista sua importância na saúde pública.

Para manter a saúde animal, alguns programas sanitários que adotam medidas como vacinação são impostos pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) e pelos órgãos estaduais de defesa sanitária animal. No entanto, nem todas as doenças estão incluídas em programas sanitários. Embora não exista a obrigatoriedade de medidas de controle de algumas doenças, há no mercado vacinas disponíveis para a maioria das enfermidades que acometem os rebanhos bovinos.

As vacinas veterinárias atuam no controle eficiente de enfermidades, porém são necessárias ações conjuntas de saneamento ambiental, educação sanitária e vigilância epidemiológica para que o controle das doenças seja efetivo.

Mesmo com a disponibilidade de vacinas e antimicrobianos, há casos em que o rebanho não se torna imune, adoecendo mesmo depois das etapas de vacinação. Isto se dá muitas vezes por erros simples na escolha, armazenamento e utilização de vacinas, bem como no manejo adotado aos animais durante a vacinação.

Frente à diversidade de vacinas existentes no mercado, este trabalho objetivou mostrar, de forma global, os diferentes tipos de vacinas existentes para utilização na criação de bovinos, quais as doenças que podem ser prevenidas pelo uso de vacinas e mostrar alguns fatores relacionados à eficácia da vacina e da vacinação.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Sanidade dos bovinos

O crescimento da bovinocultura do país, tem se destacado nos últimos 20 anos, acompanhando o aumento das demandas por proteína animal, tanto no mercado interno como externo. Em 2010 o efetivo bovino era de 209,541 milhões de cabeças. A atividade agropecuária movimentou no mesmo ano um valor de R\$ 180,831 bilhões, contribuindo com 5,8% do Produto Interno Bruto (PIB). Do agronegócio nacional, a bovinocultura é responsável pelo faturamento superior a 50 bilhões de reais ao ano, oferecendo mais de 7,5 milhões de empregos. Em 2010, o Brasil produziu 1,340 litros de leite/vaca/ano e exportou cerca de 17% da carne bovina e se manteve como líder mundial em exportações desse produto (BRASIL, 2010; ANUALPEC, 2011).

A projeção para o mercado de carnes brasileiro mostra que o setor deve crescer 2,2% ao ano, atingindo o patamar de 11.353 mil toneladas nos anos de 2020/21 (BRASIL, 2011). Para suprir este mercado, as raças zebuínas são as mais utilizadas, e no cenário nacional compõem mais de 80% do gado, com destaque para a raça Nelore. O rebanho é criado a pasto e resíduos agrícolas (confinamentos), que reduz o custo de produção, aumentando a competitividade da carne brasileira frente a outros mercados exportadores. Em 2010 as exportações de carne brasileiras foram destinadas a mais de 130 países, ampliando em 17% o faturamento nacional (ANUALPEC, 2011).

O que restringe o avanço da participação da produção brasileira no mercado externo são a burocracia nas transações comerciais, altas taxas tributárias, problemas na cadeia produtiva e intervenção governamental inoportuna (ANUALPEC, 2011). Com as taxas estimadas de crescimento da produção bovina conclui-se a necessidade de ações de manejo sanitário para tornar o efetivo bovino apto a ser comercializado, seja no mercado interno, seja no externo.

Para que a pecuária brasileira se mantenha e conquiste novos mercados, é necessário controlar a situação sanitária animal. LUCENA et al. (2010) pesquisaram as doenças bovinas de maior ocorrência no sul do Brasil, e encontraram as intoxicações em primeiro lugar, seguidas por doenças inflamatórias e parasitoses, que representaram 30% do total, e posteriormente vieram as doenças causadas por neoplasias, agentes físicos, doenças metabólicas, nutricionais, distúrbios circulatórios, doenças degenerativas, distúrbios do crescimento e outros, em ordem de prevalência.

Com relação às doenças infecto-contagiosas que restringem a reprodução animal estão a rinotraqueíte infecciosa bovina (IBR), diarréia viral bovina (BVD), neosporose, brucelose e leptospirose. A brucelose, dentre as doenças citadas, é a mais controlada nos rebanhos em decorrência da obrigatoriedade da vacinação, definida pelo Plano Nacional de Controle e Erradicação de Brucelose e Tuberculose (PNCEBT), enquanto a IBR e BVD são as de maior prevalência nos rebanhos (MENDES et al., 2009).

Dentre as doenças inflamatórias e parasitoses mais encontradas por LUCENA et al. (2012) estavam a tuberculose, actinomicose, raiva, enterite bacteriana, actinobacilose, abscessos, pneumonias, doenças parasitárias (fasciolose e hidatidose), carbúnculo sintomático e mastites.

Muitas doenças estão amplamente disseminadas pelo ambiente, portanto possuem vacinas polivalentes, como as vacinas contra clostridioses, que são produzidas com dois ou mais tipos de *Clostridium* spp. Assim também, em vacinas virais há combinação dos agentes causadores de rinotraqueíte infecciosa bovina (IBR), parainfluenza tipo três (PI3), vírus da diarréia viral bovina (BVDV) e vírus respiratório sincicial bovino (BRSV). Esta combinação de antígenos é decorrente da presença de vários antígenos no mesmo ambiente sendo assim o espectro de ação das vacinas é maior, combatendo de forma eficiente as doenças no rebanho (BAGLEY, 2001).

Estes dados demonstram a necessidade de medidas de controle sanitário que incluem mudanças no manejo, medidas higiênico-sanitárias, tratamento de animais doentes e profilaxia das enfermidades, sendo uma das formas de profilaxia o uso de vacinas (OLIVEIRA, 2006).

Na composição das vacinas estão os microrganismos, ou frações destes, que induzem resposta imunológica capaz de proteger o indivíduo ao qual foi administrada quando ocorre o contato posterior com o agente original (FLORES, 2007). Para entender como ocorre o mecanismo de ação das vacinas é necessário entender como se dá a resposta imune do animal frente ao contato com os patógenos.

2.2 Tipos de imunidade

Existem dois tipos de imunidade, sendo a passiva (ou natural) e a ativa (ou adquirida). A imunidade passiva é resultante da passagem de anticorpos maternos através do colostro para o filhote, cujo organismo não produz resposta imune específica (FLORES, 2007). Bezerros que mamaram o colostro possuem anticorpos maternos que podem neutralizar as vacinas virais vivas atenuadas, desse modo é recomendável fazer a primovacinação após os quatro meses de idade, quando o nível de anticorpos maternos já declinaram (QUINN et al., 2005).

A imunidade adquirida ou ativa ocorre quando um animal é exposto a um agente infeccioso. Há o desencadeamento de fatores de defesa do organismo em resposta à exposição ao antígeno e conforme ocorrem exposições subsequentes, a magnitude e capacidade defensiva aumentam como mecanismo de adaptação do hospedeiro. Essa forma de imunidade tem como característica a especificidade e memória (capacidade de lembrar) das células de defesa do organismo em relação ao agente infeccioso (ABBAS & LICHTMAN, 2005).

Existem dois tipos de resposta imune adquirida: a humoral (mediada pelos anticorpos produzidos por linfócitos B) e a celular (mediada por linfócitos T). A imunidade humoral é o principal mecanismo de defesa contra microrganismos extracelulares e toxinas enquanto a imunidade celular é o principal mecanismo de defesa contra microrganismos intracelulares, como vírus e bactérias. Como componentes da resposta imune celular, existem dois tipos de linfócitos T: os auxiliares (TCD4), cuja função é recrutar

e ativar células de defesa para conter a infecção, e os citolíticos (TCD8), que destrói as células infectadas (ABBAS & LICHTMAN, 2005).

Quando o animal é vacinado ocorre o mecanismo de ativação da resposta imune adquirida (ABBAS & LICHTMAN, 2005). A vacina efetiva deve estimular células apresentadoras de antígenos e induzir o recrutamento de linfócitos T e B na expectativa de que seja gerado um número adequado de células de memória. Dessa forma, é esperado que haja uma resposta efetiva nos contatos posteriores do animal imunizado com o antígeno. Ainda, para que a estimulação antigênica seja duradoura, mantendo a presença de células de defesa e anticorpos protetores em nível desejável, o antígeno vacinal deve persistir preferencialmente no tecido linfóide, estimulando constantemente o sistema imune (FLORES, 2007).

2.3 Produção de vacinas

A primeira forma de imunização foi descoberta por Edward Jenner em 1798, sendo então considerado o primeiro pesquisador a relatar o uso de vacina na prevenção de enfermidades humanas, mais especificamente a varíola (TUELLS, 2012). No início do século XVIII a varíola era comum tanto em bovinos quanto em humanos e Jenner observou que pessoas que tinham contato com lesões cutâneas de vacas infectadas pelo vírus da varíola bovina não adoeciam com o vírus da varíola humano, mais patogênico e que foi responsável por muitas mortes (FLORES, 2007). O pesquisador relatou sobre o microrganismo *varíola vaccinae* (a palavra *vaccinae* provinha do termo latino *vaccinus*, que significa relativo à vaca) e Louis Odier, um médico defensor da vacinação, escreveu em 1799 no jornal *Bibliothèque Britannique* que o nome *varíola vaccina* seria simplificado, por questões de entendimento, para *vaccine* e desde então a palavra *vaccine* (em português, vacina) é utilizada (TUELLS, 2012).

Como definição, as vacinas são microrganismos, ou frações destes, que induzem resposta imunológica protetora frente à exposição posterior ao agente original (FLORES, 2007).

Em 1870 Henry Martin introduziu o uso de vacinas em animais na América do Norte, porém foi em 1881 que Louis Pasteur apresentou um trabalho sobre um método de atenuar o vibrião do cólera em aves e o *Bacillus anthracis* em ovelhas, ambos classificados como bactéria, para produção de vacinas que ajudariam a controlar a doença em humanos e animais (TUELLS, 2012).

Nesse contexto, em 1977 foi introduzido o termo vacinologia, definido como o estudo e aplicação dos requisitos básicos para imunização efetiva, requerendo a compreensão do agente etiológico, dos mecanismos de patogenicidade e da epidemiologia das doenças individuais. A vacinologia aplicada refere-se ao conhecimento básico e soluções práticas para o desenvolvimento de programas de vacinação efetivos para grupos de populações. Adicionando as palavras de Maurice Hilleman, a vacinologia também deve ser uma ciência que envolve o conhecimento de microbiologia, virologia, biologia molecular e imunologia (TUELLS, 2012).

A primeira vacina veterinária produzida por engenharia genética ocorreu há 20 anos, contra a doença de Aujeszky em suínos e contra a raiva em animais silvestres (ROTH, 2011), a partir daí deu-se início a uma série de pesquisas de vacinas para diversas enfermidades, inclusive as que acometem bovinos.

Na produção de vacinas, as etapas constituem na escolha da cepa; cultivo celular; inativação do agente; separação, purificação e concentração do produto; formulação e controle de qualidade. Assim sendo, são escolhidas cepas que induzam boa resposta imunológica, essas cepas são cultivadas, inativadas quimicamente ou termicamente e são separadas as frações de interesse (CRAVEIRO, 2008).

Para induzir resposta imune celular e se tornar eficiente, uma vacina deve ser adicionada a substâncias adjuvantes a fim de melhorar a resposta imunológica do animal contra microrganismos ou contra seus produtos (ABBAS & LICHTMAN, 2005).

Adjuvante é qualquer material que aumente ou ocasione resposta imune a um antígeno. Podem ser naturais ou sintéticos. Os melhores adjuvantes de vacinas incluem extratos de parede bacteriana, óleos de

parafinas, sais de metais (alumínio), endotoxinas e óleo mineral. Já foi observado que lipossomos, interferon, complexos imuno estimulantes e citocinas têm potencial adjuvante. Os adjuvantes são utilizados para aumentar a resposta imune e diminuir o custo de produção de vacinas (RESENDE et al., 2004).

Os sais de alumínio depositam o antígeno no local da aplicação e estimulam as células T_H2 (linfócitos T auxiliares) a produzirem anticorpos (QUINN et al., 2005). Contudo, alguns adjuvantes compostos de antígeno disperso em agente emulsificante em óleo mineral formam depósitos nos tecidos e podem induzir resposta inflamatória com formação de abscessos (ABBAS & LICHTMAN, 2005).

A proteção induzida por vacinas é individual e influenciada por fatores como idade, imunocompetência, presença de anticorpos maternos e tipo de vacina administrada (QUINN et al., 2005). As vacinas monovalentes, ou seja, produzidas com um só sorotipo ou sorogrupo de um microrganismo, são espécie-específicas, no entanto, GUERRERO et al. (2012) descreve que múltiplos antígenos podem ser incluídos em uma vacina para reduzir o desenvolvimento de resistência a um simples antígeno ou determinante antigênico (também denominado epítipo).

Segundo relataram GUERRERO et al. (2012), uma vacina contendo dois antígenos contra o carrapato bovino mostrou vantagem na imunização do rebanho, visto que a resposta imunológica a um antígeno seria compensada pelo outro, ou seja, animais que responderiam mal a um antígeno responderiam bem ao outro, e vice-versa. Dessa forma, a vacina com dois ou mais antígenos seria economicamente mais viável para os produtores de bovinos e produziria um maior impacto na redução de microrganismos patogênicos.

No entanto, CHIARELI et al (2012) citaram que vacinas polivalentes induzem resposta imune do tipo humoral, que decaem com maior rapidez que a resposta produzida pela vacina autóctone monovalente, ou seja, foi encontrado resultado superior no tempo de duração de títulos de anticorpos protetores para a vacina monovalente. Os autores citam ainda que

bacterinas polivalentes exigem revacinações em períodos mais curtos que bacterinas monovalentes.

MOAZENIJULA et al. (2011) definiram como metodologia para a produção de vacinas trivalentes, que abrangem três espécies ou sorotipos de microrganismos, algumas etapas, sendo que a primeira começa com o cultivo das bactérias, cada uma em separado, e inativação das bactérias vivas, seja por métodos químicos como formalina, seja por método físico como o calor. Subsequentemente, houve separação das células bacterianas do meio de cultura por centrifugação e o resíduo formado após o descarte do sobrenadante, também denominado *pellet*, foi ressuscitado em solução de cloreto de sódio. Uma parte de solução de cada antígeno foi adicionada à mesma solução utilizada anteriormente.

Para MOAZENIJULA et al. (2011), as etapas de centrifugação e lavagem das células bacterianas inativadas foram importantes para a remoção dos componentes alérgicos presentes no meio de cultura. Em seguida, o adjuvante foi associado à solução e após a homogeneização foi estocado a 4°C, até sua utilização. Ao término do processo de fabricação, foram realizados testes de esterilidade e pureza.

As proteínas séricas do soro de coelho utilizadas no meio de cultura do antígeno podem gerar reações hiperalérgicas quando os animais recebem a dose de reforço da vacina. Este fenômeno de hipersensibilidade ocorre porque na primeira dose da vacina as proteínas do meio de cultura podem desempenhar a função de agentes sensibilizadores que induzem a produção de IgE. Estes anticorpos se fixam na superfície de basófilos e quando o animal sensibilizado recebe a segunda dose de vacina, o alérgeno induz liberação de mediadores anafiláticos (MOAZENIJULA et al., 2011).

A utilização de vacinas no âmbito da medicina veterinária se tornou rotineira, uma vez que se trata de medida preventiva contra doenças infecciosas. Vários estudos em biologia molecular e imunologia têm objetivado desenvolver a vacinologia aplicada destinada à produção de bovinos, seja leiteira ou de corte, para o controle e até mesmo erradicação de doenças, melhoria da saúde pública e aumento dos índices produtivos e reprodutivos dos rebanhos (FLORES, 2007).

A vacinação é importante não só para evitar a disseminação de doenças entre animais sãos e infectados, como também para evitar o sacrifício de animais acometidos por doenças infecciosas que são classificadas pelo MAPA em doenças de sacrifício obrigatório, como brucelose, febre aftosa, para-tuberculose, peripneumonia, peste bovina, pseudo-raiva, raiva e tuberculose (BRASIL, 2009).

Entre as medidas sanitárias das doenças citadas, está a utilização de vacinas (BRASIL, 2009). Em ruminantes, particularmente bovinos, o MAPA lançou programas sanitários os quais atuam no combate à febre aftosa, brucelose e raiva, estabelecendo a obrigatoriedade do uso de vacinas. Para as demais doenças, o MAPA definiu como doenças passíveis de aplicação de medidas de defesa sanitária animal, que incluem as seguintes: peste bovina, pseudo-raiva, tuberculose, carbúnculo hemático, carbúnculo sintomático e peripneumonia, salmonelose, pasteurelose, tripanossomose, piroplasmose, anaplasmose, vaginite granulosa, coriza gangrenosa, coccidioses e as sarnas, sendo mais comum nos bovinos a demodicose.

Atualmente, as vacinas veterinárias são consideradas produtos veterinários, segundo definição do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). Por definição, produto de uso veterinário é toda substância química, biológica, biotecnológica ou preparação manufaturada que previne doenças dos animais, assim como diagnóstico, tratamento e cura (BRASIL, 2012a).

As vantagens em utilizar vacinas em programas de controle de doenças são: a melhora da saúde animal; controle de infecções (doenças causadas por microrganismos) e infestações (doenças causadas por parasitos); controle de zoonoses e de doenças transmitidas por alimentos; solução para a resistência a antimicrobianos e parasiticidas; manutenção da biodiversidade; minimização da contaminação ambiental pelos resíduos de contaminantes; redução no uso de fármacos e pesticidas; e melhoria da sustentabilidade da produção animal (INNES et al., 2011; ROTH, 2011)

Além da vantagem sanitária, existe vantagem econômica na produção de bovinos por redução dos custos de tratamento de doenças, e vantagem para a indústria de vacinas veterinárias, visto que o

desenvolvimento e licenciamento são muito mais rápidos e de menor custo que vacinas humanas (ROTH, 2011).

LOPES & MAGALHÃES (2005) mostraram a vantagem econômica do uso de vacinas em seu trabalho, relatando que as despesas com vacinas, antiparasitários e outros medicamentos representou 0.93% do custo operacional efetivo em um sistema de confinamento de bovinos de corte, demonstrando que a preocupação com sanidade animal não é um empecilho à produção.

2.4 Tipos de vacinas

As vacinas são classificadas de acordo com a constituição, ou seja, o tipo de microrganismo ao qual se pretende desenvolver anticorpos para prevenir o desenvolvimento da doença e também considerando o processo de elaboração bem como a resposta imune a ser induzida, baseada na fisiopatogenia da enfermidade. Dessa forma, têm-se as vacinas autógenas, vivas (de microrganismos atenuados, heterólogos e virulentos), vacinas inativadas, vacinas recombinantes, vacinas de peptídeos sintéticos e vacinas de DNA (QUINN et al., 2005; FLORES, 2007; INNES et al., 2011; CHIARELI et al., 2012).

2.4.1 Vacinas autógenas

Vacinas autógenas, também denominadas autovacinas, são vacinas fabricadas a partir de material biológico colhido de animais enfermos, que tem como destino o isolamento e identificação de agentes etiológicos. Ou seja, é a vacina obtida a partir do agente etiológico isolado do próprio animal. São mais utilizadas em propriedades nas quais esteja ocorrendo enfermidades específicas. Dessa forma, o uso de vacinas autógenas é específico por propriedade (BRASIL, 2003). As vacinas autógenas são

utilizadas na produção de bovinos para tratamento de doenças infecciosas crônicas ou como tratamento terapêutico preventivo (NOLTE et al., 2001).

Na produção de vacinas autógenas o microrganismo causador da enfermidade é isolado, cultivado, inativado e adicionado a agentes adjuvantes (NOLTE et al., 2001). As vacinas autógenas podem ser monovalentes ou polivalentes. São inativadas, imunogênicas, não tóxicas, inócuas e possuem pH neutro, entre 6.8 e 7.4. Quando produzidas a partir de cepas virais, deve ser feita a identificação da família destes vírus, enquanto nos isolamentos dos demais agentes infecciosos (bactérias e protozoários) faz-se a identificação quanto ao gênero, espécie e sorotipo ou sorovar, quando cabível. A função da identificação mais precisa se dá porque as subespécies ou sorotipos de uma mesma família têm diferentes formas de apresentação de antígeno frente à resposta imunológica do hospedeiro (BRASIL, 2003).

Vacinas autógenas devem ser aplicadas em cinco a dez animais do rebanho e é recomendado observar reação adversa. Se, após 48h não houver reação estender a aplicação a todo rebanho (BRASIL, 2003). A vacina autógena mais comumente conhecida é utilizada contra a papilomatose bovina (FLORES, 2007), além desta, CHIARELI et al. (2012) citaram eficiência de uma vacina autógena produzida a partir de bacterina de *Leptospira* sp. isolada de vacas em um rebanho de Minas Gerais.

As vantagens apresentadas para a utilização de vacinas autógenas são a não intervenção governamental na produção e distribuição das vacinas, utilização não só como medida preventiva, mas também para o tratamento de infecção contínua. Em adição a estas vantagens, as vacinas autógenas permitem o tratamento de algumas doenças que ainda não possuem vacinas específicas comercialmente disponíveis, como citaram NOLTE et al. (2001).

2.4.2 Vacinas vivas atenuadas

As vacinas de microrganismos vivos podem ser produzidas a partir de microrganismos vivos virulentos ou atenuados, porém são poucas as vacinas que utilizam microrganismos virulentos (QUINN et al., 2005).

Portanto, apenas as vacinas de microrganismos atenuados serão abordadas nesta revisão.

Vacinas atenuadas são produzidas a partir de microrganismos que passam por métodos de atenuação, que podem ser sucessivas inoculações em modelos animais ou cultivos celulares, pode ser por manipulação genética (perdendo parte de seu poder patogênico devido à deleção de genes relacionados à patogenicidade) ou por temperatura. Essas vacinas são boas indutoras de resposta imune humoral e celular (FLORES, 2007; BUDDLE et al., 2011).

As vacinas de microrganismo atenuado induzem imunidade celular e humoral, não precisam de adjuvantes, pois os antígenos conseguem se reproduzir no organismo, induzem boa memória imunológica, reduzindo o tempo entre aplicações de doses de reforço. (QUINN et al., 2005).

Uma potencial controvérsia no uso de vacinas vivas é que embora induzam maior resposta imune, a segurança do consumo dos alimentos de origem animal, provenientes de animais vacinados com vacinas vivas, pode ser questionada (BUDDLE et al., 2011). A causa do questionamento da segurança das vacinas atenuadas é devido às desvantagens deste tipo de vacina, que possui potencial de reversão da virulência e possibilidade de indução da patologia quando o animal encontra-se imunossuprimido, enquanto as vacinas inativadas não induzem replicação do agente e risco de reversão à virulência (FLORES, 2007).

As vacinas atenuadas, em contraste com as vacinas inativadas, necessitam de refrigeração para assegurar a viabilidade dos antígenos presentes na vacina, assim como o tempo de prateleira, termo usado para referir o tempo em que a vacina pode ser armazenada, é menor em relação às vacinas inativadas (QUINN et al., 2005).

São vacinas de microrganismo vivo atenuado de uso em produção de bovinos: vacina contra tuberculose, vacina anti-rábica produzidas a partir da inoculação em embriões de pintos, vacina contra aftosa, botulismo, leptospirose, erliquiose (*Ehrlichia ruminatum*) e teileriose (QUINN et al., 2005; CRAVEIRO, 2008; EDITORIAL, 2008).

2.4.3 Vacinas inativadas

As vacinas inativadas são obtidas a partir do agente infeccioso morto, que tem sua imunogenicidade alterada por agentes inativantes como o calor ou produtos químicos. Existem vacinas inativadas de vírus e bactérias, sendo estas últimas preparadas a partir da inativação de bacterinas (culturas de bactérias) ou toxóides (toxinas produzidas por bactérias), por tratamento químico com formaldeído, γ -propiolactona ou etilenimina (QUINN, 2005).

A desvantagem apresentada pelo uso de agentes inativantes é a possível indução de agregação de partículas, permitindo a sobrevivência de alguns microrganismos no centro do material agregado (QUINN et al., 2005). MOAZENIJULA et al. (2011) citaram a ocorrência de choque pós-vacinal promovido por proteínas heterólogas séricas, que causaram reação anafilática, em 10 a 20% do gado vacinado com vacina contra leptospirose contendo hidróxido de alumínio em gel como adjuvante..

A característica das vacinas inativadas é a ativação de resposta imune humoral, pequena resposta imune celular mediada por células, o que faz com que doses mais frequentes da vacina (doses de reforço) sejam necessárias para a manutenção de um *status* imunitário adequado. Vacinas inativadas são estáveis à temperatura ambiente e podem ser armazenadas por longos períodos (QUINN et al., 2005), fato este que beneficia os produtores rurais que sofrem com episódios de falta de energia para a manutenção dos equipamentos refrigeradores, e que podem fazer um planejamento de maior prazo para a compra de vacinas, que ficarão estocadas até a época da vacinação do rebanho.

2.4.4 Vacinas de subunidades

As vacinas de subunidades são vacinas produzidas com partes do microrganismo. As vacinas de subunidade podem ser do tipo recombinante, que são vacinas cujo microrganismo sofreu uma mutação, deleção ou

inserção em gene específico, para atenuar a patogenicidade (FLORES, 2007).

As vacinas recombinantes, consideradas de segunda geração (KANO et al., 2007), são classificadas em tipo I, compostas de antígenos produzidos por engenharia genética; tipo II, compostas por microrganismos atenuados geneticamente; e tipo III, compostas por bactérias ou vírus modificados geneticamente (QUINN et al., 2005).

Nas vacinas do tipo I, o DNA codificador do antígeno é isolado e inserido em um plasmídeo, sendo este inserido no DNA de uma bactéria ou levedura que se multiplicará. Com a multiplicação, será expresso o DNA codificador do antígeno, aumentando seu número de unidades. Tanto bactérias quanto vírus pode ser alvo das vacinas de subunidades. O vírus da febre aftosa (QUINN et al., 2005) e o parasito *Toxoplasma gondii* (INNES et al., 2011) são utilizados para a fabricação de vacinas do tipo I, sendo que a única vacina mundialmente comercializada contra a toxoplasmose é a Toxovax[®], que atua induzindo multiplicação limitada no hospedeiro, estimulando a resposta imune celular (INNES et al., 2011). Para reverter as desvantagens de vacinas do tipo I, pesquisadores têm adicionado imunostimulantes para melhorar a resposta do animal à vacinação (BUDDLE et al., 2011).

Nas vacinas do tipo II, os microrganismos são atenuados geneticamente. A atenuação de microrganismos virulentos pode ser pela deleção de um gene ou pela mutação sítio-dirigida. A vacina contra herpesvírus bovino é do tipo II visto que o DNA do herpesvírus contém muitos genes desnecessários à replicação *in vitro* (QUINN et al., 2005).

Vacinas do tipo III são compostas de microrganismos vivos modificados, denominados vetores virais, nos quais é inserido um gene e este vetor serve como carreador do gene até o receptor celular. Esse tipo de vacina facilita a imunização em massa visto que pode ser administrada via aerossol ou água, sendo relevante para produtores de aves e suínos, e de menor importância para criadores de bovinos. Apesar das vantagens, poucas são as vacinas tipo III aprovadas para uso em animais (QUINN et al., 2005).

As vacinas gênicas, ou de terceira geração, induzem resposta imunológica dos tipos humoral e celular pela ativação de linfócitos TCD8+ e TCD4+ que secretam citocinas e estas atuam na regulação da produção de anticorpos. São produzidas a partir da introdução de genes ou fragmentos de genes em vetores virais ou plasmidiais (KANO et al., 2007). O vetor carreador do gene precisa ser estável para expressar adequadamente o material genético, portanto a vacina deve apresentar apenas um ou poucos antígenos que eficientemente induzirão a resposta imune no animal vacinado (QUINN et al., 2005).

2.4.5 Vacinas de peptídeos sintéticos

A interação do antígeno com o receptor celular se dá por meio da ligação receptor celular-epítipo. Alguns peptídeos são sintetizados para mimetizar os epítipos dos antígenos com a finalidade de induzir resposta imune sem que haja a infecção. A desvantagem desta técnica é que somente epítipos lineares podem ser produzidos sinteticamente, enquanto a maioria dos antígenos naturais possuem epítipos não-lineares. Dessa forma, a vacinação com vacinas de peptídeos sintéticos podem induzir resposta imunológica diferente da resposta esperada frente à infecção natural (QUINN et al., 2005).

2.4.6 Vacinas de DNA

A vacina de DNA foi descrita em 1990, quando foi inoculado em músculo de camundongos um plasmídeo contendo um gene, que expressou a proteína decodificada por este gene. O processamento do DNA antigênico vacinal é intracelular. Partículas virais e lipossomas facilitam a entrada do DNA na célula para evitar que este seja degradado pelas endonucleases, e para simular uma infecção natural em que células T são estimuladas no combate à infecção (KANO et al., 2007). A combinação de vacinas de DNA

viral, seguidas de reforço com vacinas de vírus vivo atenuado, produzem respostas imunológicas fortes, com presença tanto de células T quanto de anticorpos (BATISTA, 2008; BUDDLE et al., 2011).

Vacinas de DNA e de subunidades estão sendo cada vez mais pesquisadas por serem mais seguras que as vacinas de microrganismos vivos, não apresentando capacidade de reversibilidade e indução de patogenicidade, e não interferirem nos testes de sensibilidade cutânea, como no teste de tuberculinização. O custo de produção de vacinas de DNA em larga escala é inferior ao custo de produção de vacinas compostas de proteínas recombinantes, subunidades e peptídeos sintéticos e podem ser liofilizadas por serem estáveis à temperatura ambiente, facilitando dessa forma, o transporte e distribuição. Outras vantagens são a não interação com anticorpos maternos, não há risco de reversão da virulência, podem ser produzidas com agentes infecciosos de difícil cultivo e podem ser produzida com mais de um epítipo de um determinado agente infeccioso (KANO et al., 2007). Entretanto, a eficácia apresentada é inferior às vacinas de microrganismos vivos (BATISTA, 2008; BUDDLE et al. et al., 2011).

As reações adversas do uso das vacinas com DNA ainda não é bem definida. Não se sabe se o DNA do antígeno pode se integrar ao cromossomo do hospedeiro causando surgimento de neoplasias, imunossupressão por indução de anticorpos anti-DNA ou alterações celulares (QUINN et al., 2005).

2.5 Vacinas contra as principais enfermidades na criação de bovinos

Considerando os agentes causadores de doenças na criação de bovinos, existem as vacinas contra bactérias, vírus e contra ecto e endoparasitos.

Dados dos diversos laboratórios que comercializam no país vacinas contra enfermidades bovinas revelam que principais vacinas disponíveis protegem contra as seguintes doenças: brucelose; clostridioses (inclui carbúnculo hemático e sintomático, edema maligno, enterotoxemia,

gangrena gasosa, hemoglobinúria bacilar, hepatite necrótica, morte súbita, tétano); diarreias (virais por vírus da diarreia viral bovina, coronavírus e rotavírus e bacterianas por *Escherichia coli*); febre aftosa; infecções virais respiratórias (causadas por parainfluenza tipo 3, rinotraqueíte infecciosa bovina, vírus sincicial respiratório bovino); leptospirose; linfadenite caseosa; paratifo; pasteurelose; raiva; e vulvovaginite pustular.

O esquema vacinal contra as principais doenças que afetam os bovinos é demonstrado no quadro 1, segundo BRASIL (2002). Vacinas não especificadas no quadro a seguir devem ser aplicadas conforme orientação veterinária

QUADRO 1 . Esquema vacinal para as principais doenças bovinas no Brasil

Doença	Mês (meses)	Revacinação	Idade	Sexo
Febre Aftosa	Maio e novembro	Anual (≥ 24 meses) Semestral (<24 meses)	Todas	Ambos
Brucelose	Variável	Não há	3 . 8 meses	Fêmeas
Carbúnculo	Variável	Anual. Reforço 30 dias após a primovacinação	3 . 4 meses	Ambos
Clostridioses	Variável	Anual	3 . 4 meses	Ambos
Raiva	Definido pelo órgão de Defesa do estado	Anual. Reforço 30 dias após a primovacinação	≥ 3 meses	Ambos

2.5.1 Vacinas contra bactérias

Algumas vacinas têm sido desenvolvidas para reduzir o risco de microrganismos patogênicos, causadores de doenças de origem alimentar, estarem presentes em alimentos de origem animal, como é o caso da vacina contra *Escherichia coli* O157:H7 (ROTH, 2011).

Contra a brucelose, doença de caráter reprodutivo e zoonótico, a vacina utilizada para a imunização em bovinos é a B19, obtida a partir de culturas de referência certificadas de *Brucella abortus* B19, que deve ser aplicada em fêmeas de quatro a oito meses de idade (BRASIL, 2004).

SHUMILOV et al. (2010) descreveram que a vacina B19 é mundialmente aceita por reduzir o número de abortos e de animais infectados, no entanto relataram que a imunidade conferida por esta vacina não é perfeita porque as aglutininas e anticorpos fixadores de complemento, que são detectados pelos métodos padrões de diagnóstico de brucelose, podem permanecer no soro sanguíneo de animais imunizados por longo tempo.

Para evitar que os anticorpos vacinais influenciassem nos testes diagnósticos, foi proposta uma vacina com a cepa R não aglutinogênica, com propriedades imunogênicas satisfatórias. Entretanto, esta vacina também tem desvantagens, sendo estas a capacidade de induzir abortos e a fraca propriedade imunogênica. Para isso, novas vacinas contra brucelose estão sendo criadas a partir de cepas de *B. abortus*, como a KB 17/100 e a 75/79-AB (SHUMILOV et al., 2010).

Outra vacina para a prevenção de brucelose é a RB51, que desde 1998 é usada no México pelo programa sanitário oficial, com as prerrogativas de se tratar de uma vacina que estimula a resposta imune mediada por células, sem causar soroconversão pós-vacinal, não interferindo nos testes sorológicos convencionais. Por não induzir a formação de anticorpos, a vacina só deve ser aplicada em fêmeas adultas para que haja diferenciação entre animais vacinados e animais infectados nos testes sorológicos (HERRERA-LÓPEZ et al., 2010).

As vantagens apresentadas no uso deste tipo de vacina é não ser infecciosa tanto para humanos quanto para animais, já que não há risco do microrganismo desenvolver a doença e não contaminar o meio ambiente. Além disso, apresenta ter baixa reatividade, ser não abortiva e não induzir alterações patomorfológicas nos órgãos dos animais vacinados, além de gerar resposta imune comparável à resposta gerada com a utilização de vacinas vivas (HERRERA-LÓPEZ et al., 2010; SHUMILOV et al., 2010).

No que concerne as vacinas contra *Leptospira* spp, CHIARELI et al. (2012) citaram que essas devem conter as sorovariiedades presentes no rebanho para que a vacina seja eficiente. Os autores também descreveram que os anticorpos gerados pela vacina anti-*Leptospira* são da classe IgG, que atuam nos epítomos (sítios de ligação do antígeno com receptores celulares

ou anticorpos) do antígeno e que podem ser transudados para o útero, agindo sobre a infecção uterina.

Em relação às vacinas para desenvolvimento de resposta contra o *Mycobacterium bovis*, causador de tuberculose bovina, dois pesquisadores chamados Calmette e Guerin desenvolveram uma vacina com o bacilo (tipo de bactéria) *Mycobacterium bovis* atenuado, sendo então chamada de Bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Esta vacina passou por atenuação dada por múltiplas passagens em meio de cultura enriquecido com bile bovina, semelhante ao procedimento utilizado para a obtenção da vacina humana com o bacilo *M. tuberculosis* (WATERS et al., 2012).

Segundo WATERS et al. (2012), uma simples dose de BCG causa imunidade dois a quatro meses após a vacinação e não requer revacinação pois desenvolve melhores respostas imunitárias., podendo ser administrada por via oral em bezerros. BUDDLE et al. (2011) citaram que a vacina de BCG inoculada em local adjacente à aplicação de uma vacina de proteínas purificadas de cultura celular melhora a eficácia da BCG por causa da imunogenicidade das proteínas, que pode ser aumentada quando há expressão de micro ou nanopartículas. Essas são fagocitadas por macrófagos e células dendríticas, colaborando na disseminação da vacina.

Apesar das inúmeras vantagens apresentadas pela vacina BCG, ela é imprópria em produção de bovinos, visto que sua eficácia é variável (de 0 a 80%) (WATERS et al., 2012) e pode causar sensibilização, tornando os animais anérgicos ao teste da tuberculinização, comprometendo o diagnóstico da tuberculose (BUDDLE et al., 2011; WATERS et al., 2012). A interferência nos testes de tuberculinização ocorre porque a maioria das proteínas antigênicas presentes na proteína derivada purificada (PPD), utilizada para sensibilizar os animais, estão também presentes no bacilo atenuado de *Mycobacterium bovis* (BCG), portanto, nos países onde a vacina é permitida, como nos Estados Unidos, há a necessidade de fazer testes de diferenciação de animais infectados de animais vacinados, que têm a inconveniência de possuir alto custo (WATERS et al., 2012).

Para contornar este problema, BUDDLE et al. (2011) recomendam o uso de vacinas de subunidades, embora este tipo de vacina induza resposta

humoral e fraca resposta celular. Outros estudos com vacinas para a prevenção de tuberculose utilizaram o emprego de vacinas de DNA que, por fim, demonstraram resultados desapontadores quando inoculadas em bovinos. Para melhorar a eficácia, BUDDLE et al. (2011) citaram que o DNA de micobactérias deve ser combinado com o DNA que codifica moléculas co-estimulatórias ou combinado com um adjuvante.

Na avaliação de vacinas contra carbúnculo sintomático, doença causada por *Clostridium chauvoei*, a vacinação com cepas homólogas às do ambiente apresentou resposta sorológica significativamente inferior à resposta à cepa heteróloga. Mesmo assim, ARAÚJO et al. (2009) afirmaram que a utilização de cepas homólogas protegem melhor o animal vacinado pois algumas cepas induzem imunidade com maior espectro de proteção que outras. Para isso, os autores indicam que as cepas de campo regionais sejam incluídas na fabricação de vacinas comerciais.

A vacinação contra o carbúnculo sintomático é voluntária, mesmo tendo ocorrido surtos da doença em diversos locais do território nacional após alguns meses da primovacinação. Isto indica eventual possibilidade de variação antigênica entre as cepas vacinais e as cepas de campo, que resulta em ineficiência da vacina frente ao desafio de campo (ARAÚJO et al., 2009).

2.5.2 Vacinas contra vírus

Os vírus são microrganismos que possuem estrutura simples e estática, que precisam das funções do metabolismo celular para se multiplicar. A atividade biológica dos vírus é adquirida no interior das células vivas, ou seja, são intracelulares obrigatórios. Os vírus são compostos por partículas virais ou vírions. As estruturas responsáveis pela replicação viral são o envelope e o capsídeo e a estrutura responsável pela liberação do genoma viral no interior da célula infectada é o vírion, que foi por muitos anos utilizado para a produção de vacinas. Atualmente, as vacinas são produzidas a partir de cepas, que são isolados virais conhecidos (FLORES, 2007).

Na prevenção de doenças víricas, pode-se fazer a vacinação de fêmeas antes ou depois da cobertura para que a produção de anticorpos seja posteriormente transferida aos bezerros neonatos que mamam o colostro. As vacinas virais existentes são de vírus vivo inativado ou atenuado, ou de DNA recombinante (de pouca expressividade no mercado) (FLORES, 2007).

A vacina contra febre aftosa é do tipo inativada e trivalente, pois possui em sua constituição as três cepas virais (A24, O1 Campos e C3 Inadai) que tiveram ocorrência na América do Sul diluídas em emulsão. As primeiras vacinas contra febre aftosa eram do tipo aquosa e tinham como coadjuvante o hidróxido de alumínio. Essas vacinas foram gradativamente trocadas pela vacina oleosa, por esta proporcionar títulos séricos de anticorpos mais altos e por mais tempo. Assim, a via de aplicação é intramuscular ou subcutânea (BRASIL, 2005).

A vacina contra febre aftosa é compulsória por lei, e sistemática. Para imunizar um rebanho bovino tão vasto, que em 2011 foi estimado em 213.196.067 cabeças, das quais 23.567.916 estão em zonas não livres de febre aftosa, o MAPA criou a Instrução Normativa nº 44 que define anualmente o calendário vacinal da vacina contra febre aftosa, sendo estabelecidos os meses do ano mais adequados por estado da federação (BRASIL, 2009).

Os meses de maio e novembro são escolhidos para a vacinação em todos os estados da federação, exceto Roraima e Rondônia e Amazonas, que começam a etapa de vacinação anteriormente. Apenas Santa Catarina é livre de febre aftosa sem vacinação. Os critérios adotados pelo MAPA são baseados no risco epidemiológico da região, condições climáticas e período de maior nascimento de bezerros ou movimentação de animais. A vacinação de animais acima de 24 meses é anual e para animais abaixo de 24 meses é semestral a fim de manter o nível de anticorpos adequado para a proteção dos animais (BRASIL, 2009; BRASIL, 2012b).

FOWLER et al. (2011) relataram que o uso das vacinas contra febre aftosa é uma forma de controle da doença que deve ser intensificada por meio da melhoria das vacinas disponíveis. As atuais vacinas utilizadas são compostas por vírus vivo inativado por métodos químicos, emulsionadas

com adjuvante de óleo mineral ou hidróxido de alumínio, que não impedem que o animal vacinado, e que tenha contato com o vírus, desenvolva infecção subclínica persistente.

Em relação à raiva, a vacinação contra o vírus rábico é ocasional e dirigida, sendo adotada sistematicamente nas áreas de ocorrência da doença, tanto em bovídeos quanto em equídeos que possuam idade igual ou superior a três meses. São permitidas vacinas anti-rábicas com vírus vivo inativado e modificado, sendo utilizados na pré e pós-exposição ao vírus. O pH das vacinas inativadas deve estar entre 6.8 e 8.5 enquanto vacinas com vírus modificado (atenuada) devem ter pH entre 6.8 e 7.6 (BRASIL, 2002; BRASIL, 2009).

OLIVEIRA-NASCIMENTO et al. (2012) citaram que as técnicas que têm sido utilizadas para melhorar vacinas antirrábicas veterinárias são a inclusão de novos adjuvantes, sendo assim, propuseram a inclusão de esporos inativados de *Bacillus atrophaeus* na vacina de vírus rábico inativado com adjuvante de saponina. O resultado em modelos murinos obtido pelos autores confirmou o poder de absorção do vírus rábico inativado pelos esporos, capacidade de aumentar o título de anticorpos produzidos, além de não provocar sinais de intoxicação e aumentar a vida útil da vacina.

Para diarreia viral bovina a vacina reduz a circulação de vírus e age na tentativa de impedir a infecção fetal e conseqüentemente, reduzir o número de animais persistentemente infectados. De acordo com FLORES et al. (2005), a vacinação contra o vírus da diarreia viral bovina (BVDV) é realizada de forma irregular nas diferentes regiões e sistemas de produção, sendo que nas regiões sul e sudeste do Brasil a vacinação é mais frequente, principalmente no rebanho leiteiro e na criação intensiva de gado de corte.

A maioria das vacinas virais contra o BVDV é do tipo polivalente e inativada, e contêm dois genótipos distintos: BVDV-1 e BVDV-2. Como a maioria das vacinas contra o BVDV é importada, é questionável a eficácia da vacina já que a variabilidade antigênica dos isolados locais apresentam baixa reatividade sorológica cruzada com as cepas vacinais. Em estudo prévio que avaliou a eficácia de três vacinas comerciais inativadas contra o BVDV em

bovinos, o título de anticorpos induzido foi de baixo a moderado (FLORES et al., 2005).

No quadro 2 estão detalhados os diferentes tipos de vacinas virais licenciadas no Brasil (FLORES, 2007).

QUADRO 2 . Tipos de vacinas víricas desenvolvidas para aplicação em animais domésticos

Tipo	Características/propriedades	
1. Replicativas (vírus vivo)	Vírus patogênicos	
	Vírus heterólogos	
	Vírus atenuados	Vírus naturalmente atenuados
		Vírus atenuados por passagens em cultivo celular
		Vírus atenuados por passagens em ovos embrionados
		Vírus atenuados por passagens em espécie heteróloga
		Vírus temperatura-sensíveis
		Vírus modificados pela deleção de genes Vacinas com marcadores antigênicos
Vetores virais		
2. Não-replicativas (sem vírus vivo)	Vírus inativado	
	Produtos de vírus	Subunidades de vírus;
		Proteínas recombinantes;
Peptídeos sintéticos.		
3. DNA/RNA	Contém o gene da proteína de interesse.	

Fonte: adaptado de FLORES (2007)

2.5.3 Vacinas contra ecto e endoparasitos

O controle de carrapatos é problemático tanto para grandes produtores quanto para agricultores familiares, que possuem pequeno rebanho bovino. Comparadas aos agentes químicos, vacinas são atóxicas, não poluentes, menos onerosas em relação à produção e ao desenvolvimento e, também reduzem a quantidade aplicada de acaricidas ao ano. No entanto, tendem a ser espécie-específicas, que as torna comercialmente inconvenientes (GUERRERO et al., 2012).

ANDREOTTI et al. (2002) afirma que a vacina polivalente com efeito em diferentes fases de vida do carrapato, que agem bloqueando as fases de seu ciclo, aumenta a eficiência do controle dos ectoparasitos e dificulta a seleção de carrapatos mais resistentes, porém elas precisam ser reforçadas a cada três meses já que o título de anticorpos decai com meia vida de três meses, assim como a proteção contra futuras infestações por *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* é parcial.

O uso de acaricidas é necessário para o controle dos ectoparasitos, embora a resistência aos acaricidas seja cada vez mais frequente, principalmente em relação ao controle de *R. microplus*, carrapato transmissor dos agentes causadores da tristeza parasitária bovina, que já mostra resistência a todos os acaricidas comercialmente disponíveis (GUERRERO et al., 2012).

Em relação às vacinas contra endoparasitas, INNES et al. (2011) citaram que a vacinação para o controle de doenças, como a neosporose, é de custo-benefício favorável. Animais que já sofreram abortos por *Neospora caninum* são menos sensíveis a reincidências que animais ainda não infectados, portanto INNES et al. (2011) sugeriram que a vacinação pode ser uma possível opção para controlar a doença.

Existem vacinas para o combate à *Theileria* sp para uso profilático, porém TAYO et al. (2011) afirmaram que a vacina não é praticada, visto ser de alto custo e baixa disponibilidade. Para o controle de protozoários, os autores citam medidas profiláticas de manejo por serem mais efetivas.

2.6 Fatores relacionados à eficácia da vacina e vacinação

Assim como qualquer medicamento, espera-se que as vacinas apresentem eficácia, conferindo resposta imune prolongada, estimulando memória imunológica, seja de fácil administração, baixo custo, estáveis ao armazenamento, induza mínimos efeitos colaterais e não podem afetar o desempenho produtivo e que sejam adequadas para um programa de vacinação em massa (FLORES, 2007).

No entanto, apenas a utilização de vacinas sem associação a outras medidas de controle de doenças, torna a vacinação ineficaz. Nesse contexto, a vacinação de animais silvestres, que têm importância epidemiológica como reservatórios, é uma forma de controle ambiental dos patógenos, impedindo as reinfecções e pode ser uma ação associada. Embora de difícil execução, a alternativa é mais viável que o controle biológico por meio de eliminação de indivíduos infectados (BUDDLE et al, 2011).

Outro aspecto é a produção de vacinas melhoradas juntamente com testes diagnósticos mais sensíveis e/ou específicos que permitam a diferenciação entre animais vacinados de animais infectados é uma questão a ser resolvida. Em países livres de certas enfermidades, como a febre aftosa, é necessário utilizar vacinação de emergência em caso de surto e isto prejudica a diferenciação entre animais vacinados e animais infectados (FOWLER et al., 2011),

Utilização de vacinas marcadoras (como as vacinas com genes deletados) que induzem uma resposta imune que possa ser diferenciada da resposta causada quando há exposição ao agente infeccioso, é primordial para evitar medidas como sacrifício de animais falso positivos. A detecção de interferon (IFN-) ou anticorpos como a imunoglobulina A (IgA) e anticorpos de proteínas não estruturais (NSPs) é utilizada para fazer a diferenciação entre animais vacinados e animais infectados (FOWLER et al., 2011).

Nas etapas de produção de vacinas podem ocorrer falhas que prejudicam a eficácia destas. A purificação insuficiente das vacinas pode

resultar na presença de anticorpos de proteínas não estruturais no soro sanguíneo de animais vacinados e não infectados, gerando resultado falso positivo em testes sorológicos (FOWLER et al., 2011). Também, a destruição de epítomos durante o processo de inativação do antígeno pode reduzir o potencial imunogênico das vacinas (FLORES, 2007).

Há falhas vacinais relacionadas ao animal, como a vacinação durante o período de incubação da doença, interferência de anticorpos maternos nos animais vacinados jovens e condições impróprias do animal vacinado (estresse, doença, desnutrição ou infestação intensa por parasitas). Em relação à vacina, falhas no armazenamento podem inativá-las (FLORES, 2007).

Erros na vacinação geram como consequência a formação de granulomas e fibrossarcomas no local da aplicação da vacina, desenvolvimento de reação de hipersensibilidade, infecções congênitas em animais prenhes, infecção local ou sistêmica, doença clínica, alterações neoplásicas induzidas por adjuvantes ou agentes infecciosos oncogênicos (QUINN et al., 2005).

Para evitar o problema, alguns cuidados devem ser observados, como a necessidade de medidas higiênicas (limpeza do local de aplicação da vacina, uso de seringas e agulhas estéreis, em adequado estado de uso) e cuidados na utilização e manipulação de vacinas. Imunógenos como as vacinas precisam ficar armazenadas à temperatura de refrigeração (entre 3°C e 8°C) e no momento da aplicação a temperatura deve estar abaixo ou semelhante à temperatura ambiental (FRANÇA FILHO et al., 2006).

Quando as medidas relatadas não são adotadas, a formação de abscessos pode ser causa de perdas econômicas devido à extirpação das partes atingidas pelo abscesso na carcaça. Estudos realizados demonstraram que, em média obtiveram 0,213Kg de material extirpado/carcaça, o que demonstra perda econômica considerável, quando multiplicado o resultado encontrado pelo número de animais acometidos e pelo preço da arroba (FRANÇA FILHO et al., 2006).

O grau de contaminação das pastagens também influencia na resposta vacinal, sendo que quanto menor o número de patógenos infestando os bovinos, melhor é a resposta vacinal (BRASIL, 2002).

Mesmo as propriedades submetidas a programas de vacinações periódicas podem não usufruir dos benefícios esperados se nas vacinas utilizadas não estiverem incluídas as espécies/sorovariedades/cepas com importância epidemiológica no rebanho ou se houver introdução de animais infectados no rebanho (FLORES, 2007; CHIARELI et al., 2012).

Além dos fatores já relatados, existem muitas doenças para as quais não existem vacinas eficientes (KANO et al., 2007), entre elas estão a sarcocistose e tripanossomíade (TAYO et al., 2011), tuberculose bovina, carrapatos que infestam bovinos ou cães, hemoparasitas, agentes causadores de mastite e de outras doenças, embora hajam muitos estudos no mundo inteiro para a produção de vacinas contra estes patógenos (CRAVEIRO, 2008).

Assim sendo, a aquisição e aplicação de vacinas não é por si só suficiente para manter o status sanitário do rebanho. Se as medidas higiênicas, as datas de aplicação, o sexo e idade dos animais, e as características da vacina adquirida não forem respeitadas, a vacinação não só será perda de tempo, como também causará prejuízos econômicos à criação de bovinos, podendo as consequências evoluírem para a saúde pública e para a economia nacional.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A utilização de vacinas para a manutenção da sanidade dos rebanhos bovinos de corte e de leite é uma medida de baixo custo e alta proteção contra enfermidades. A pesquisa para contornar os desafios da resistência microbiana, reduzir as características indesejáveis de cada tipo de vacina, induzir respostas imunes duradouras e específicas com o intuito de promover a sanidade bovina e reduzir os malefícios advindos do uso indiscriminado de antimicrobianos é constante.

As questões abordadas na presente revisão mostram apenas uma pequena parte da grande complexidade que é a sanidade animal. As vacinas relatadas são as principais, que estão comercialmente disponíveis, no entanto órgãos de pesquisa como universidades, laboratórios particulares e a Embrapa (Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária) estão em constante trabalho para o desenvolvimento de vacinas mais eficazes, com novas tecnologias (como exemplo da vacina para imunocastração) que não foram abordadas nesta revisão.

A intenção de abordar o assunto foi abordar uma ferramenta de fácil aquisição e boa relação custo-benefício disponível para o controle de enfermidades bovinas, mas que sozinha ou inadequadamente utilizada pode não ser eficiente.

REFERÊNCIAS

1. ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia celular e molecular**. 6.ed. Rio de Janeiro:ELSEVIER, 2005. 580p.
2. ANDREOTTI, R.; GOMES, A.; MALAVAZI-PIZA, K. C.; TANAKA, A. S. **Controle do carrapato por meio de vacina - situação atual e Perspectivas**. Embrapa Gado de Corte, Campo Grande : 2002. 58 p.
3. ANUALPEC. **Anuário da Pecuária Brasileira**. São Paulo: Gazeta, 2011.
4. ARAÚJO, R. F. de; CURCI, V. C. L. M.; DUTRA, I. dos S. Três protocolos distintos de vacinação de bezerros contra o carbúnculo sintomático. **Ciência Animal Brasileira**. Goiânia, suplemento 1, Anais do VIII Congresso Brasileiro de Buiatria 2009.
5. BAGLEY, C. V.; Vaccination Program for Beef Calves. Extension Veterinarian. Utah State University. Utah, 2001.
6. BATISTA, E. **Bovinos naturalmente infectados com *Mycobacterium bovis* e avaliação de vacina de subunidade proteica para tuberculose em camundongos**. 2008. 147p. Tese (Doutorado em Ciência Animal) . Escola de Veterinária, Universidade Federal de Goiás, Goiânia.
7. BRASIL, Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 005, DE 1º DE MARÇO DE 2002. **Aprovar as Normas Técnicas para o controle da raiva dos herbívoros domésticos**. Brasília, 2002.
8. BRASIL, Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. Legislação relacionada aos produtos de uso veterinário. INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 31, DE 20 DE MAIO DE 2003. **Aprovar o Regulamento Técnico para Produção, Controle e Emprego de Vacinas Autógenas**. Brasília, 2003.
9. BRASIL, Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 15, DE 19 DE FEVEREIRO DE 2004. **Aprovar regulamento técnico para produção e controle de qualidade da vacina contra a brucelose e antígenos para diagnóstico da brucelose**. Brasília, 2004.
10. 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**. Brasília, 2005.
11. BRASIL, Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. **Manual de Legislação Programas Nacionais de Saúde Animal do Brasil**. Brasília, 2009.
12. BRASIL, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **Produção da Pecuária Municipal 2010**. v.38, Rio de Janeiro, p.1-65, 2010.

13. BRASIL, Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. Assessoria de Gestão Estatística. **Brasil Projeções do Agronegócio 2010/2011 a 2020/2021**. Brasília, 2011.
14. BRASIL a, Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. Animal, Produtos Veterinários [online], 2012. Disponível em: <http://www.agricultura.gov.br/animal/produtos-veterinarios>. Acesso em 02 out. 2012.
15. BRASIL b, Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. **Calendário Nacional de vacinação dos bovinos e bubalinos contra febre aftosa 2012**. Brasília, 2012.
16. BUDDLE, B. M.; WEDLOCK, D. N.; DENIS, M.; VORDERMEIER, H. M.; HEWINSON, R. G. Update on vaccination of cattle and wildlife populations against tuberculosis. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v.151, p.14-22, 2011.
17. CHIARELI, D.; COSATE, M.R.V.; MOREIRA, E. C.; LEITE, R. C.; LOBATO, F.C.F.; DA SILVA, J. A.; TEIXEIRA, J.F.B.; MARCELINO, A. P. Controle da leptospirose em bovinos de leite com vacina autógena em Santo Antônio do Monte, Minas Gerais. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. [online]. Rio de Janeiro, vol.32, n.7, p. 633-639, 2012
18. CRAVEIRO, A. M. Biotecnologia e biossegurança na produção de vacinas e Kits diagnóstico. **Ciência Veterinária nos Trópicos**, Recife, v.11, suplemento 1, p.123-125, 2008.
19. EDITORIAL. **Vaccine**, Kidlington: Elsevier, n.26, p.G1-G3, 2008
20. FRANÇA FILHO, A. T.; ALVES, G. G.; MESQUITA, A. J. de; CHIQUETTO, 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**, Goiânia, v.7, n.1, p.93-96, 2006.
21. FLORES, E.F. **Virologia Veterinária**. Santa Maria: UFSM, 2007. 888p.
22. FOWLER, V. L.; BASHIRUDDIN, J. B.; MAREE, F. F.MUTOWEMBWA, P.; BANKOWSKI, B.; GIBSON, D.; COX, S.; KNOWLES, N.; BARNETT, P. V Foot-and-mouth disease marker vaccine: Cattle protection with a partial VP1 G. H loop deleted virus antigen, **Vaccine**, Kidlington: Elsevier, v.29, p.8405-8411, 2011.
23. GUERRERO, F. D.; MILLER, R. J.; PÉREZ de LEÓN; A. Cattle tick vaccines: Many candidate antigens, but will a commercially viable product emerge?
24. **International Journal of Parasitology**. Oxford:Pergamon Press, v.42, p.421-427, 2012.

25. HERRERA-LÓPEZ, E.; SUÁREZ-GÜEMES, F.; HERNÁNDEZ-ANDRADE, L.; CORDOVA-ÓPEZ, D.; DÍAZ-APARICIO, E. Epidemiological study of Brucellosis in cattle, immunized with *Brucella abortus* RB51 vaccine in endemic zones. **Vaccine**, Kidlington: Elsevier, v.28, p.59-63, 2010.
26. INNES, E. A.; BARTLEY, P. M.; ROCCHI, M.; BENAVIDAS-SILVAN, J.; BURRELLS, A.; HOTCHKISS, E.; CHIANINI, F.; CANTON, G.; KATZER, F. Developing vaccines to control protozoan parasites in ruminants: Dead or alive? **Veterinary Parasitology**, Amsterdam:Elsevier, v.180, p.155-163, 2011.
27. KANO, F. S.; VIDOTTO, O.; VIDOTTO, M. C. Vacina de DNA: aspectos gerais e sua aplicação na medicina humana e veterinária. **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, v.28, n.4, p.709-726, 2007.
28. LOPES, M. A.; MAGALHÃES, G. P. Análise da rentabilidade da terminação de bovinos de corte em condições de confinamento: um estudo de caso. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v.57, n.3, p. 374-379, 2005.
29. LUCENA, R. B.; PIEREZAN, F. KOMMERSG. D.; IRIGOYEN, L. F.; FIGHERA, R. A.; BARROS, C. S. L. Doença de bovinos no sul do Brasil: 6.706 casos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v.30, n.5, p.428-434, 2010.
30. MENDES, M. B; BITTAR, J. F. F.; PEREIRA, W. A. B.; ARDUINO, G. G. C.; BITTAR, E. R.; PANETTO, J. C. C.; SANTOS, J. P. dos. Determinação da prevalência das principais doenças da reprodução no rebanho bovino da região de Uberaba . MG. **Ciência Animal Brasileira**. Goiânia, suplemento 1, Anais do VIII Congresso Brasileiro de Buiatria, 2009.
31. MOAZENIJULA, G.; JABBARI, A. R.; GERAVAND, M. M.; BANIHASHEMI, R.; HAZIJADEH, A. Improvement of trivalent leptospira vaccine by removal anaphylactic agents. **Tropical Animal Health and Production**. Endinburgh: Scottish Academic Press, v.43, p.1471-1474, 2011
32. NOLTE, O.; MORSCHER, J.; WEISS, H-E.; SONNTAG, H-G.; Autovaccination of dairy cows to treat post partum metritis caused by *Actinomyces pyogenes*. **Vaccine**. Kidlington: Elsevier, v.19, p.3146-3153, 2001.
33. OLIVEIRA, M. C. S. **Doenças infecciosas em sistemas intensivos de produção de leite**. São Carlos: EMBRAPA - CPPSE, 2006. 32 p. (EMBRAPA - CPPSE. Documentos, 50).
34. OLIVEIRA, D. S. C., GUIMARÃES, M. J. B., MEDEIROS, Z. Modelo produtivo para leptospirose. **Revista de Patologia Tropical**, Goiânia, v. 38, n. 1, p. 17-26, 2009.
35. OLIVEIRA-NASCIMENTO, L.; CARICATI, A. T. P.; ABDULACK-LOPES, F.; NEVES, L. C. M.; CARICATI, C. P.; PENNA, T. C. V.; STEPHANO, M. A. *Bacillus*

atrophaeus inactivated spores as a potential adjuvant for veterinary rabies vaccine. **Vaccine**, Kidlington: Elsevier, v.30, p.3351-3354, 2012.

36. QUINN, P. J.; MARKEY, B. K.; CARTER, M. E.; DONNELLY, W. J.; LEONARD, F. C. **Microbiologia Veterinária e Doenças Infecciosas**. Porto Alegre: Artmed, 2005.

37. RESENDE, F. C. B.; PASSOLD, J.; FERREIRA, S. I. A. C.; ZANETTI, C. R.; LIMA, H. C. Adjuvantes de vacinas: possibilidades de uso em seres humanos ou animais. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**. São Paulo, v.27, n, 3, p. 116-124, 2004.

38. ROTH, J. A. Veterinary vaccines and their importance to animal health and public health. **Procedia in Vaccinology**, v.5, p.127-136, 2011.

39. SHUMILOV, K. V.; SKLYAROV, O.; KLIMANOV, A. Design vaccines against cattle tuberculosis. **Vaccine**, Kidlington: Elsevier, v.28, p.31-34, 2010

40. TAYO, T.; LONGJAM, N.; BANGKENG, P. Protozoan Diseases of Livestock in Arunachal Pradesh . An Overview. **Veterinary World**. v.4, n.7, p.332-336, 2011.

41. TUELLS, J. Vaccinology: The name, the concept, the adjectives. **Vaccine**. Kidlington: Elsevier, v.30, p.5491-5495, 2012.

42. WATERS, W. R.; PALMER, M. V.; BUDDLE, B. M.; VORDEMEIER, H. M. Bovine tuberculosis vaccine research: Historical perspectives and recent advances. **Vaccine**. Kidlington: Elsevier, v.30, p.2611-2622, 2012.