



A experiência brasileira na erradicação da febre aftosa e o emprego do sistema I-ELISA 3ABC/EITB para certificação sanitária de bovinos e bubalinos

INSTITUTO BIOLÓGICO

PÓS-GRADUAÇÃO

A experiência brasileira na erradicação da febre aftosa e o emprego do sistema I-ELISA 3ABC/EITB para certificação sanitária de bovinos e bubalinos

GUILHERME HENRIQUE FIGUEIREDO MARQUES

Dissertação apresentada ao Instituto Biológico, da Agência Paulista de Tecnologia dos Agronegócios, para obtenção do título de Mestre em Sanidade, Segurança Alimentar e Ambiental no Agronegócio.

Área de Concentração: Sanidade Animal, Segurança Alimentar e o Ambiente.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Edviges Maristela Pituco

**São Paulo
2013**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Secretaria de Agricultura e Abastecimento do Estado de São Paulo
Núcleo de Informação e Documentação – IB

Marques, Guilherme Henrique Figueiredo

A experiência brasileira na erradicação da febre aftosa e o emprego do sistema I- ELISA 3ABC/EITB para certificação sanitária de bovinos e bubalinos. / Guilherme Henrique Figueiredo Marques. -- São Paulo, 2013. 67p.

Dissertação (Mestrado). Instituto Biológico (São Paulo). Programa de Pós-Graduação.
Área de concentração: Sanidade Animal, Segurança Alimentar e o Ambiente.
Linha de pesquisa: Gestão Sanitária e Ambiental na Produção Animal.
Orientador: Edviges Maristela Pituco.

Versão do título para o inglês: The Brazilian experience in the eradication of Foot-and-Mouth Disease, and the use of the I-ELISA 3ABC/EITB system for sanitary certification of bovine and buffaloes.

1. Febre aftosa 2. PNEFA 3. Proteínas não estruturais 4. Trânsito de bovídeos 5. Imunodiagnóstico I. Marques, Guilherme Henrique Figueiredo II. Pituco, Edviges Maristela III. Instituto Biológico (São Paulo). IV. Título

IB/Bibl./2013/001



**SECRETARIA DE AGRICULTURA E
ABASTECIMENTO**

AGÊNCIA PAULISTA DE TECNOLOGIA DOS AGRONEGÓCIOS
INSTITUTO BIOLÓGICO

Pós-Graduação

Av. Cons. Rodrigues Alves 1252

CEP 04014-002 - São Paulo - SP

secretariapg@biologico.sp.gov.br



INSTITUTO BIOLÓGICO

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome do candidato: **Guilherme Henrique Figueiredo Marques**

Título: A experiência brasileira na erradicação da febre aftosa e o emprego do sistema I-ELISA 3ABC/EITB para certificação sanitária de bovinos e bubalinos

Orientadora: Prof^a. Dr^a.Edviges Maristela Pituco

Dissertação apresentada ao Instituto Biológico da Agência Paulista de Tecnologia dos Agronegócios para obtenção do título de Mestre em Sanidade, Segurança Alimentar e Ambiental no Agronegócio.

Área de Concentração: Sanidade Animal, Segurança Alimentar e o Ambiente

Aprovada em:

Banca Examinadora

Assinatura:

Prof^aDr^a: Edviges Maristela Pituco

Instituição: Instituto Biológico

Assinatura:

Prof^aDr^a: Patrícia Silvia Pozzetti

Instituição: MAPA/SFA/SP

Assinatura:

Prof.Dr: Ricardo Augusto Dias

Instituição: FMVZ/USP/SP

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho à minha esposa
Luciane Marques e família, com amor e gratidão
pela compreensão, carinho e incansável apoio ao longo
de todo esse período de aulas e de elaboração da dissertação,
e principalmente devido a ausência familiar que esse projeto me impôs.

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente a minha orientadora Dra. Edviges Maristela Pituco, pela orientação dedicada ao longo da preparação de toda essa trajetória e principalmente por não me deixar desistir;

Aos professores e pesquisadores do Instituto Biológico de São Paulo que devido ao apoio e tolerância oportunizaram completar meus estudos;

A toda equipe do Laboratório de Víruses de Bovídeos pelo apoio irrestrito;

Aos ilustres e queridos membros da banca pelas excelentes contribuições e o profissionalismo;

Ao paciente Dr. José Naranjo, epidemiologista do PANAFTOSA, que me trouxe a luz quando da escuridão com extrema paciência e sabedoria inerente a sua formação;

Aos colegas do Departamento de Saúde Animal do Ministério da Agricultura que me apoiaram nessa etapa da minha vida;

Finalmente, um profundo e eterno agradecimento a **DEUS** todo poderoso, pela minha vida e de meus familiares e amigos, e principalmente por me guiar sempre pelos caminhos que passo, por abençoar cada porta aberta e por ser sempre o meu melhor e maior companheiro.

RESUMO

MARQUES, G. H.F. A experiência brasileira na erradicação da febre aftosa e o emprego do sistema I-ELISA 3ABC/EITB para certificação sanitária de bovinos e bubalinos. São Paulo. 2013. Dissertação (Mestrado em Sanidade Animal, Segurança Alimentar e Ambiental no Agronegócio) – Instituto Biológico de São Paulo.

Considerando a situação epidemiológica de alguns países da América do Sul, as campanhas de vacinação contra febre aftosa continuam sendo a mais eficaz ferramenta para erradicação e prevenção da doença, embora seu uso possa comprometer as interpretações dos estudos soro epidemiológicos desenvolvidos a campo, devido ao grau de pureza das vacinas poderem induzir reatividade aos testes para detecção de anticorpos contra proteínas não capsidais. Confrontar o paralelo entre infecção e vacinação, necessita de uma avaliação precisa dos bovinos susceptíveis envolvidos, além da necessidade de fazer testes adicionais para aclarar a situação, o que acaba gerando um custo elevado aos cofres públicos, ainda podendo suscitar dúvidas a respeito da situação sanitária da zona ou país reconhecido livre de febre aftosa. Estas limitações tornaram essencial a busca de vacinas não indutoras de anticorpos contra proteínas não capsidais, e por essa razão o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento publicou a Instrução Normativa nº 50, em 23 de setembro de 2008, que aprovou o regulamento técnico para a produção, controle da qualidade, comercialização e emprego de vacinas contra a febre aftosa, onde se incluiu pela primeira vez a pesquisa da indução de anticorpos contra proteína não capsidal. Esse trabalho avaliou a indução de anticorpos contra proteínas não capsidais em soros de bovinos e bubalinos, sistematicamente vacinados, enviados ao Laboratório de Vírus de Bovídeos do Instituto Biológico do Estado de São Paulo, no período de 2002 a 2012 e descreveu as etapas da luta contra febre aftosa nas Américas, em especial no Brasil, para situar o leitor dos desafios superados até o momento, bem como os que enfrentaremos. Os resultados observados mostram que a proporção de bovinos reagentes às proteínas não capsidais aumentou com a idade do animal e conseqüentemente com o número de vacinações aplicadas, indicando que a sororreatividade é diretamente proporcional ao número de vacinações, portanto houve interferência da vacinação na resposta às proteínas não capsidais. Contudo houve diminuição da reatividade no decorrer do período estudado, havendo uma redução em 2010 de quase a metade em relação a 2007, e muito inferior que o período compreendido entre 2002 a 2006. Isso demonstra os esforços dos laboratórios para purificar as vacinas contra febre aftosa e sugerem a efetividade do cumprimento da Instrução Normativa Nº 50, no que diz respeito à redução da interferência vacinal em testes diagnósticos para a febre aftosa no Brasil, embora ainda, não seja possível afastar a sororreatividade em bovinos com múltiplas vacinações. O sistema I-ELISA 3ABC/EITB demonstrou ser um ótimo sistema diagnóstico para impedir a movimentação de possíveis portadores de vírus de febre aftosa oriundos de rebanhos vacinados, desde que seja considerado todo o contexto sanitário e epidemiológico, e não exclusivamente o resultado laboratorial.

Palavras-Chave: Febre Aftosa, PNEFA, Proteínas Não Estruturais, Trânsito de Bovídeos, Imunodiagnóstico

SUMMARY

MARQUES, G. H.F. The Brazilian experience in the eradication of Foot-and-Mouth Disease, and the use of the I-ELISA 3ABC/EITB system for sanitary certification of bovine and buffaloes. São Paulo 2013. Dissertation (Master's Degree on Animal Health, Environmental and Food Security in Agribusiness) – Instituto Biológico de São Paulo.

Considering the epidemiological situation of some South American countries, vaccination campaigns against Foot-and-Mouth Disease (FMD) are still the most efficacious tool for eradicating and preventing the disease in spite that its use can compromise the interpretation of sero-epidemiological studies carried out at field level due to the degree of purity of commercial vaccines may elicit reactions to the tests for the detection of antibodies against non-capsidal proteins.

To confront the parallel between infection and vaccination needs a precise evaluation of the susceptible bovine involved, besides the need to run additional tests to clarify the situation. This generates an elevated cost to the government and yet leaving behind doubts in respect to the sanitary situation of the zone or country recognized as free of FMD. These limitations led to the need of searching for vaccines which are not inductive of non-capsidal proteins. Hence, the Brazilian Ministry of Agriculture, Livestock and Food Supply (MAPA), issued the Normative Instruction n° 50, dated of September 23, 2008, approving the technical regulations for the production, quality control, trade and use of FMD vaccines. These regulations included for the first time the test for antibody production against non-capsidal proteins. This paper evaluated the induction of antibodies against non-capsidal proteins in sera of systematically vaccinated bovine and buffalo, which were sent to the Laboratory of Bovine Viral Diseases of the Biological Institute of Sao Paulo State, between 2002 and 2012, and also described the stages of the fight against FMD in the Americas, especially in Brazil, to explain to the reader the challenges faced so far and those yet to come. The results observed have shown that the proportion of bovines that react to non-capsidal proteins increased with the age of the animals and consequently with the number of vaccinations, indicating that sero reactivity is proportional to the number of vaccinations, thus showing the interference of vaccination in the response to non-capsidal proteins. On the other hand, a decrease in reactivity was observed throughout the period under study, so in 2010 the reactivity was half of the one observed in 207, and markedly inferior to those seen between 2000 and 2006. This demonstrates the efforts of the laboratories to purify the vaccines and comply with Normative Instruction n° 50, as it relates to the decrease in vaccine interference in diagnostic tests for FMD in Brazil, even though it is not as yet possible to discard the sero reactivity in bovine with multiple vaccinations. The I-ELISA 3ABC/EITB proved to be a great diagnostic system to prevent the movement of possible carriers of the FMD virus which may originate from vaccinated herds, as long as the whole sanitary and epidemiological context is taken into consideration, and not only the test result.

Key-words: Foot-and-Mouth Disease, PNEFA, non-structural proteins, bovine transit, immune diagnosis.

LISTA DE QUADROS

Quadro 01 - Total de bovinos e búfalos por Unidade da Federação (UF), de acordo com a condição sanitária para febre aftosa de acordo com a OIE, Brasil, 2011. São Paulo, 2013.....	16
Quadro 02 - Fluxo de caixa PNEFA, 1970 a 2012. São Paulo, 2013.....	24

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 - Zoneamento da América do Sul segundo a situação da Febre Aftosa em 2011, conforme reconhecimento da OIE.São Paulo, 2013	27
Tabela 02 – Número total de soros analisados pelo sistema I-ELISA 3ABC/EITB para febre aftosa, por espécie e categoria, LVB/IB, 2002 a 2012. São Paulo, 2013.....	39
Tabela 03 – Porcentagem de bovídeos sororreagentes ao sistema I-Elisa 3 ABC/EITB para febre aftosa, por espécie e categoria, LVB/IB, 2002 a 2012. São Paulo, 2013.....	45
Tabela 04 – Distribuição cronológica da reatividade a anticorpos contra PNC do VFA de bovinos de propriedades rurais, LVB/IB, 2002 a 2012. São Paulo, 2013.....	46
Tabela 05 - Frequência de bovinos de propriedades rurais sororreagentes para febre aftosa por estrato etário, LVB/IB, 2002 a 2012.São Paulo, 2013.....	47
Tabela 06 - Frequência de bovinos de propriedades rurais sororreagentes a anticorpos contra PNC do VFA, por sexo, LVB/IB, 2002 a 2012. São Paulo, 2013.....	51
Tabela 07 - Frequência de bovinos de propriedades rurais sororreagentes a anticorpos contra PNC do VFA, segundo sexo e estrato etário, LVB/IB, 2002 a 2012. São Paulo, 2013.....	52
Tabela 08 - Distribuição dos bovinos de centrais de coleta sororreagentes a anticorpos contra PNC do VFA, por sexo, LVB/IB, 2002 a 2012.São Paulo, 2013.....	57
Tabela 09 - Distribuição dos bovinos sororreagentes a anticorpos contra PNC do VFA, por finalidade, LVB/IB, 2002. São Paulo, 2013.....	57
Tabela10 - Distribuição dos búfalos sororreagentes a anticorpos contra PNC do VFA, por estado de origem, LVB/IB, 2002 a 2012. São Paulo, 2013.....	58
Tabela 11 – Análise estatística das amostras sororreagentes a anticorpos contra PNC do VFA, por sexo e finalidade, LVB/IB, 2002 a 2012. São Paulo, 2013.....	59
Tabela 12 - Modelo de regressão logística final, LVB/IB, 2002 a 2012. São Paulo, 2013.....	60

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 - Evolução cronológica das zonas reconhecidas livres de febre aftosa pela OIE, Brasil, 1998 a 2011. Fonte: CFA/DSA, 2011.....	15
Figura 02 - Perfil da pecuária bovina de corte, Brasil, 2011.....	20
Figura 03 - Reconhecimento Internacional para febre aftosa na América do Sul.....	27
Figura 04 - Esquema da responsabilidade compartilhada entre o setor público e privado brasileiro no PNEFA.....	30
Figura 05 – Estratégias de vacinação contra febre aftosa no Brasil – 2012.....	38

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 01 - Número de focos de febre aftosa e percentual de cobertura de vacinação contra febre aftosa, Brasil, 1994 a 2012.....	32
Gráfico 02 - Número de bovinos existentes e vacinados contra febre aftosa, Brasil, 2002 a 2012.....	33
Gráfico 03 - Vacina contra a febre aftosa produzida, controlada e aprovada, Brasil, 2002 a 2012.....	35
Gráfico 04 - Percentual de bovinos de propriedades rurais sororreagentes a anticorpos contra PNC do VFA, por ano, LVB/IB, 2002 a 2012.....	47
Gráfico 05 - Percentual de bovinos de propriedades rurais sororreagente a anticorpos contra PNC do VFA, por meses de idade, LVB/IB, 2002 a 2012.....	48
Gráfico 06 - Percentual de bovinos de propriedades rurais sororreagente a anticorpos contra PNC do VFA, por estrato etário, LVB/IB, 2002 a 2012.....	49
Gráfico 07 - Capacidade de absorção intestinal de IgG.....	49
Gráfico 08 - Percentual de bovinos de propriedade rural sororreagente a anticorpos contra PNC do VFA, por estrato etário e sexo, LVB/IB, 2002 a 2012.....	51
Gráfico 09 - Percentual de bovinos de propriedades rurais sororreagentes a anticorpos contra PNC do VFA, por sexo e por número de vacinações, LVB/IB, 2002 a 2012.....	52
Gráfico 10 - Percentual de bovinos de propriedades rurais sororreagente a anticorpos contra PNC do VFA, por sexo e por intervalo temporal, LVB/IB, 2002 a 2012.....	53
Gráfico 11 - Percentual de bovinos de propriedades rurais sororreagente a anticorpos contra PNC do VFA, por finalidade e sexo, LVB/IB, 2002 a 2012.....	54
Gráfico 12 - Percentual de bovinos de propriedades rurais sororreagente a anticorpos contra PNC do VFA, por ano e sexo, LVB/IB, 2002 a 2012.....	55
Gráfico 13 - Percentual de bovinos de centrais de coleta sororreagente a anticorpos contra PNC do VFA, por ano, LVB/IB, 2003 a 2012.....	56
Gráfico 14 - Percentual de bovinos de centrais de coleta sororreagente a anticorpos contra PNC do VFA, por estrato etário, LVB/IB, 2002 a 2012.....	56

LISTA DE ABREVIATURAS

Ac – Anticorpos

ACB – Análise de custo benefício

EPP – Expectativa Percentual de Proteção

Elisa CFL – Ensaio Imunoenzimático de competição na fase líquida

I-ELISA 3ABC - Ensaio Imunoenzimático para detecção de anticorpos contra a proteína 3ABC

IgG – Imunoglobulina G

EITB – Ensaio Imunoenzimático por Eletrotransferência

FA – Febre Aftosa

GTA – Guia de Trânsito Animal

IN – Instrução Normativa

LEF – Líquido Esofágico Faríngeo

NCPANAFTOSA – “Kit” diagnóstico destinado à prova de triagem (I-Elisa 3ABC/EITB)

OMC – Organização Mundial do Comércio

PNC – Proteínas não Capsidais ou não Estruturais

PC – Proteínas Capsidais ou Estruturais

VPL – Valor Presente Líquido

VFA – Vírus da Febre Aftosa

ZLFA – Zona Livre de Febre Aftosa

ZNLFA – Zona não Livre de Febre Aftosa

LISTA DE SIGLAS

- BIRD** – Banco Internacional de Reconstrução e Desenvolvimento
- BID** – Banco Interamericano de Desenvolvimento
- CVP** – Comitê Veterinário Permanente do Cone Sul
- CPACZ** – Coordenação Geral de Planejamento Avaliação e Controle Zoossanitário
- CFA** – Coordenação de Febre Aftosa
- CGAL** – Coordenação-Geral de Apoio Laboratorial
- CNA** – Confederação Nacional da Agricultura
- COSALFA** – Comissão Sul Americana da Luta Contra Febre Aftosa
- COHEFA** – Comitê Hemisférico da Erradicação da Febre Aftosa
- DSA** – Departamento de Saúde Animal
- EMBRAPA** – Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária
- FAO** – Organização das Nações Unidas para a Alimentação e Agricultura
- GIEFA** – Grupo Interamericano de Erradicação da Febre Aftosa
- IB** - Instituto Biológico
- IMA** – Instituto Mineiro de Agropecuária
- IAGRO** – Agencia Estadual de Defesa Sanitária Animal e Vegetal
- LVB/IB** – Laboratório de Viroses de Bovídeos do Instituto Biológico
- MAPA**–Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
- MERCOSUL** – Mercado Comum do Sul
- MEDIC** – Ministério de Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior
- OIE** – Organização Mundial de Saúde Animal
- OEA** – Organização dos Estados Americanos
- OSP** – Oficina Sanitária Pan-Americana
- PANAFTOSA** – Centro Pan-Americano de Febre Aftosa
- PHEFA** – Plano Hemisférico de Erradicação da Febre Aftosa
- PNEFA** – Programa Nacional de Erradicação e Prevenção da Febre Aftosa
- RIMSA** – Reunião Interamericana, ao nível ministerial, em Saúde e Agricultura
- SUASA** – Sistema Unificado de Atenção à Sanidade Agropecuária
- SFA** – Superintendência Federal da Agricultura do MAPA
- SVO** – Serviço Veterinário Oficial
- UF** – Unidade Federativa

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	18
2.1 O Agronegócio Pecuário Brasileiro.....	18
2.2 A Febre Aftosa.....	21
2.3 Organismos e Instrumentos de Cooperação Internacional	24
2.3.1 Organização Mundial de Saúde Animal.....	25
2.3.2 Centro Pan-americano de Febre Aftosa.....	26
2.3.3 Comitê Hemisférico de Erradicação da Febre Aftosa.....	27
2.4 O Programa Nacional de Erradicação da Febre Aftosa.....	29
2.4.1 Antecedentes.....	30
2.4.2 Campanha de Vacinação.....	31
2.4.2.1 Produção de Vacinas.....	34
2.4.2.2 Distribuição e Comércio de Vacina.....	36
2.4.2.3 Estratégias de Vacinação.....	37
3. OBJETIVOS.....	38
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	39
4.1 Metodologia Diagnóstica.....	42
4.2 Procedimentos de ensaios de I-ELISA 3ABC e EITB.....	43
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	44
5.1 Bovinos e propriedades rurais.....	46
5.2 Bovinos de Centros de Coleta e Processamento de Sêmen e Embriões.....	55
5.3 Monitoramento Soro epidemiológico.....	57
5.4 Búfalos.....	58
5.5 Análises Estatísticas.....	58
6. CONCLUSÕES.....	61
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	62

1. INTRODUÇÃO

O Brasil é o maior país da América do Sul e o quinto maior do mundo em área territorial (equivalente a 47% do território sul-americano) e possui uma população com mais de 192 milhões de habitantes (WIKIPEDIA, 2013).

Delimitado pelo oceano Atlântico a leste, o Brasil tem um litoral de 7.491 km de extensão. É limitado ao norte pela Venezuela, Guiana, Suriname e Guiana Francesa; a noroeste pela Colômbia; a oeste pela Bolívia e Peru; a sudoeste pela Argentina e Paraguai e ao sul pelo Uruguai (WIKIPEDIA, 2013). O País faz fronteira com todos os outros países sul-americanos, exceto Equador e Chile, o que torna ainda mais complexo o desafio da erradicação de enfermidades transfronteiriças no território nacional, tendo em vista a situação sanitária de alguns países e a possibilidade de correlação comercial nas regiões de fronteira, (FAO¹, 2009) razão pela qual as ações implementadas tem que buscar o envolvimento regional.

Embora a pecuária latino-americana tenha se iniciado com a colonização, como as importações de gado tiveram origem e dependência da Espanha e Portugal, a febre aftosa não ocorreu logo no início da colonização, só surgindo nas colônias sul-americanas após afetar os rebanhos da Península Ibérica, no final do século XIX (GOIC,1971 apud LYRA, 2003, p. 17).

A febre aftosa foi identificada na América do Sul em 1870 devido ao incremento das importações de bovinos pelos colonizadores quando ocorria uma epidemia no continente europeu, onde já era conhecida desde 1546. A doença foi registrada inicialmente na Argentina de onde se propagou para o centro daquele país, posteriormente para a região central do Chile, para o Uruguai e para a região sul do Brasil, especificamente no Estado do Rio Grande do Sul. Devido à ausência de controles sanitários a doença se difundiu e em meados de 1895 foi registrada no Triângulo Mineiro de onde passou para o Estado de São Paulo (FAO, 1984, apud LYRA, 2003, p. 18).

A luta contra a febre aftosa no Brasil, de forma organizada e oficial, vem se desenvolvendo há pelo menos 45 anos, embora desde 1934 o Ministério da Agricultura tenha regulamentado o Serviço de Defesa Sanitária Animal, por meio do Decreto nº 24.548, onde já contemplavam algumas medidas de controle da doença. Na Década de 50, com avanços no conhecimento da doença, definiram-se as normas de sua profilaxia (SOUZA et al.).

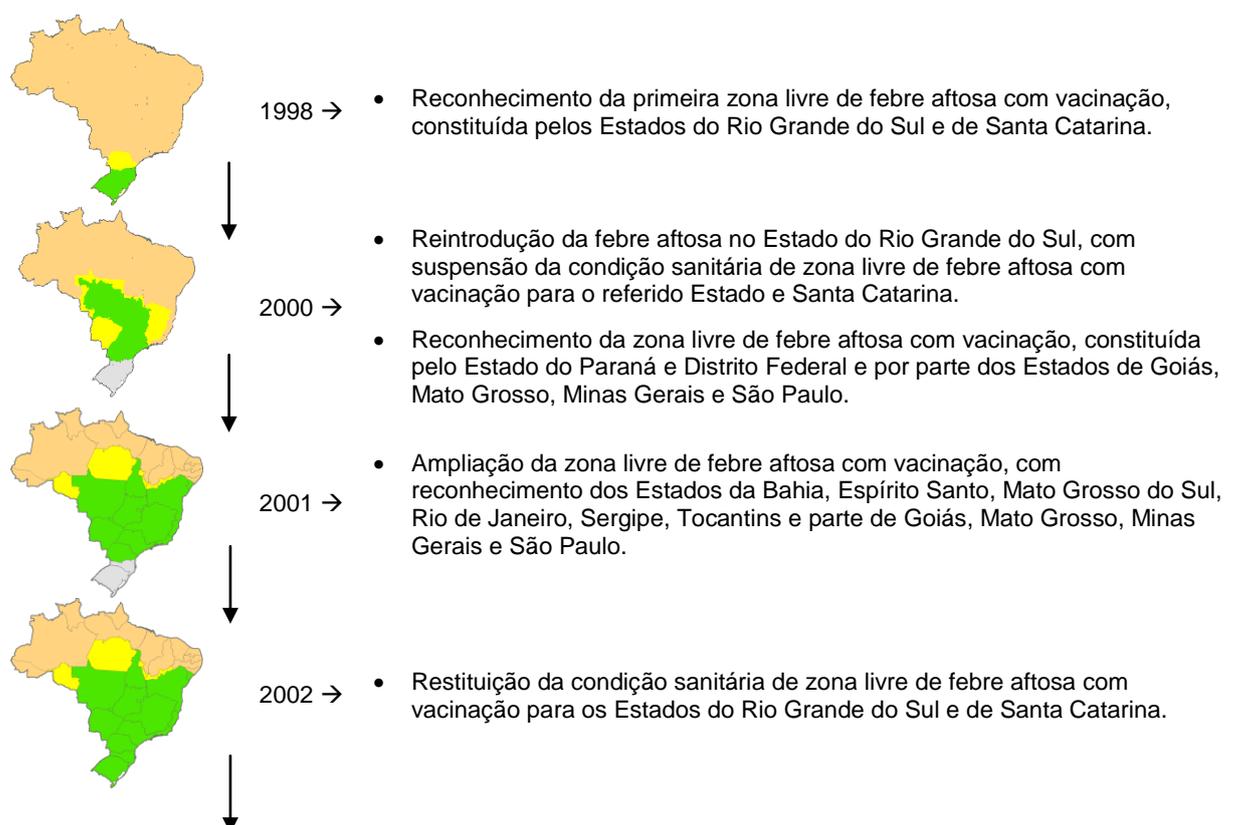
Não obstante, alguns estudiosos, entre eles Muller (2004), afirmarem que a luta contra a febre aftosa no Brasil teria tido como marco inicial o Estado do Rio Grande do Sul, quando, pela primeira vez, teria sido oficialmente implantado o Programa de Combate, em 1965 (SOUZA, et al.).

Desde então, vários foram os esforços para erradicar essa doença. Investimentos em infraestrutura, laboratórios, qualificação do corpo técnico, desenvolvimento e fabricação de vacinas, campanhas de vacinação e fiscalização, entre outras medidas que permitiram ao país atingir reduções significativas no número de focos da febre aftosa e conquistar grandes áreas livres da doença (SOUZA, et al.).

A partir de 1992, o país, seguindo as recomendações do Código Sanitário para os Bovinos Terrestres da OIE, implantou o PNEFA, com objetivo de erradicar a doença em todo território nacional. Tal decisão se sustentou, no conceito do princípio da regionalização aprovado pela própria OIE, que permitiu a criação gradativa de zonas livres de febre aftosa, levando em conta o predomínio geográfico dos sistemas de produção e a interdependência desses sistemas em relação ao processo de comercialização dos bovinos e de seus produtos e subprodutos (SOUZA, et al.).

Dessa forma foi possível o Brasil avançar no processo de erradicação tendo em mente a adoção de regiões livres da doença, sempre protegidas por barreiras naturais e/ou postos fixos e volantes de fiscalização, seguindo o sentido do sul para o norte do país (BRASIL², 2013).

A Figura 01 demonstra a evolução cronológica dessas áreas, bem como as suspensões temporárias da condição sanitária alcançada perante a OIE devido à reintrodução da febre aftosa (BRASIL², 2013).



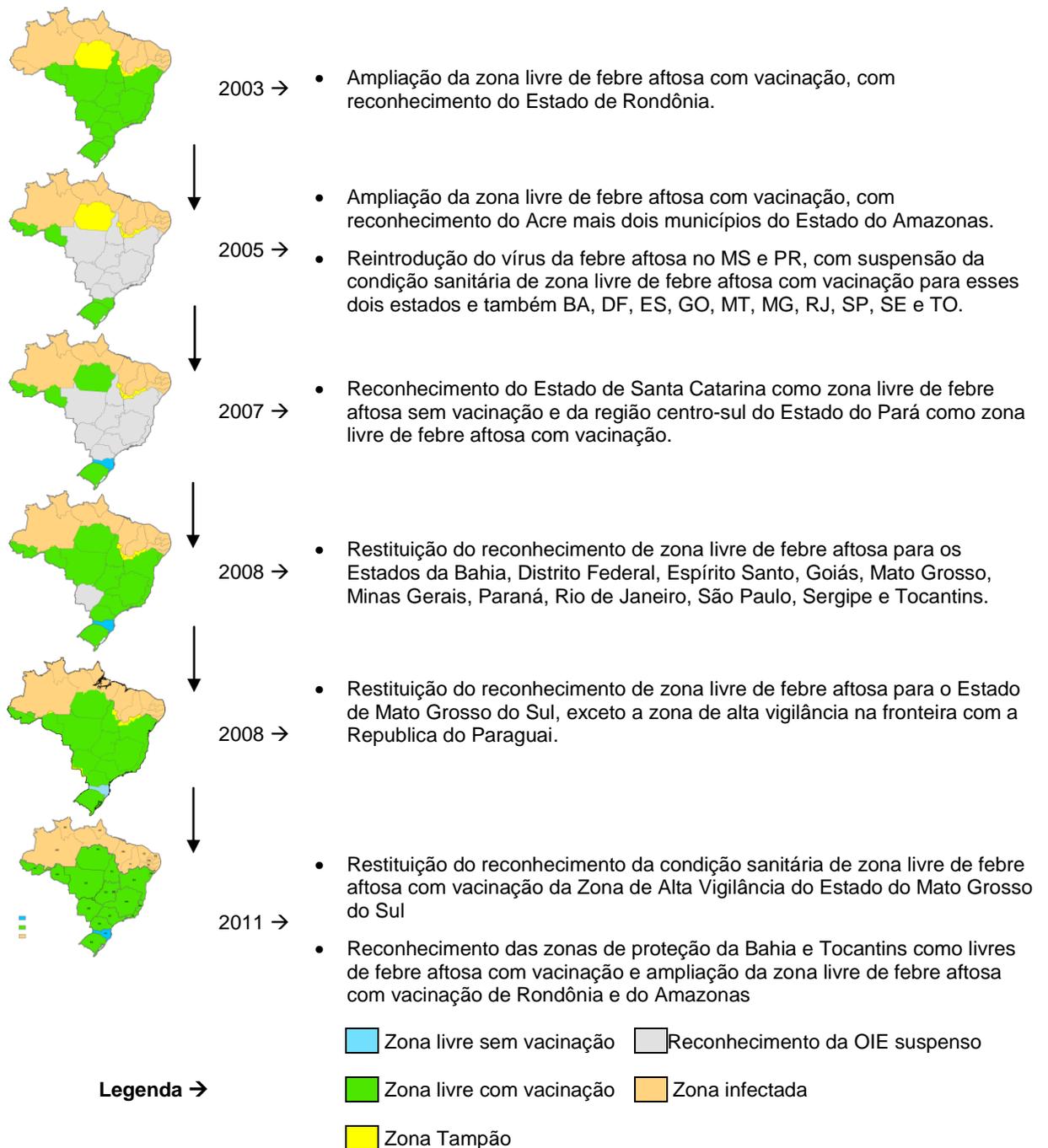


Figura 01- Evolução cronológica das zonas reconhecidas livres de febre aftosa pela OIE, Brasil, 1998 a 2011. Fonte: CFA/DSA, 2011.

A Instrução Normativa nº 44, de 02 de outubro de 2007, define as diretrizes gerais para erradicação e prevenção da Febre Aftosa, a serem observadas em todo o território nacional, com vistas à implementação do Programa Nacional de Erradicação e Prevenção da Febre Aftosa (PNEFA), (BRASIL¹, 2007) conforme estabelecido pelo Sistema Unificado de Atenção à Sanidade Agropecuária (SUASA) (BRASIL¹, 2013).

O PNEFA emprega as definições técnicas e científicas estabelecidas por órgãos e instituições internacionais dos quais o Brasil é membro signatário, em especial a Organização Mundial de Saúde Animal (OIE¹, 2013).

Considerando que o principal fator associado com a ocorrência e disseminação do vírus da febre aftosa é a movimentação de bovinos infectados (PITUCO, 2011), medidas como isolamento de bovinos na origem e no destino, além de análise clínica e exames laboratoriais são essenciais para mitigar o risco de introdução do vírus em áreas consideradas livres da doença (BRASIL¹, 2007).

Atualmente o Brasil possui 59,6% do território livre de febre aftosa e um rebanho bovino e bubalino nessa área de mais de 214 milhões de cabeças, o que significa 89% de todo o rebanho nacional (BRASIL³, 2013).

A situação sanitária relativa à febre aftosa nos estados brasileiros, ou parte deles, e respectivos rebanhos estão descritos no Quadro 01, que foi desenvolvido pelo Departamento de Saúde Animal do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), tendo como base as informações repassadas pelos serviços veterinários oficiais dos estados, com vistas à divulgação na 39ª reunião da Comissão Sul Americana da Luta Contra Febre Aftosa (COSALFA), que ocorreu na cidade de Assunção/Paraguai, em 2012 (PANAFTOSA¹, 2012).

No controle do trânsito de bovinos e de seus produtos e subprodutos, verifica-se a documentação sanitária (GTA e certificados), dando especial importância à identificação e inspeção dos bovinos (BRASIL⁴, 2013).

Quadro 01 - Total de bovinos e búfalos por Unidade da Federação (UF), de acordo com as zonas reconhecidas livres de febre aftosa pela OIE, Brasil, 2011. Fonte: 39ª COSALFA.

UF	Área (km ²)	População Total Bovinos	População Total Bubalinos	TOTAL
ZONA NÃO LIVRE				
Alagoas	27.768	1.257.241	921	1.258.162
Amapá	142.815	53.022	217.882	270.904
Amazonas	1.527.493	745.885	69.685	815.570
Ceará	148.826	2.589.655	2.209	2.591.864
Maranhão	331.983	7.194.459	78.363	7.272.822
Pará*	579.555	4.112.747	427.237	4.539.984
Paraíba	56.440	1.506.491	1.253	1.507.744
Pernambuco	98.312	2.401.962	8.774	2.410.736
Piauí	251.529	1.757.355	614	1.757.969
Rio Grande do Norte	52.797	766.646	1.176	767.822
Roraima	224.299	704.264	306	704.570
Total da zona não livre	3.441.816	23.567.916	808.574	23.898.147
ZONA LIVRE				
Acre	152.581	2.531.830	2.233	2.534.063
Amazonas	43.253	478.189	154	478.343
Bahia	564.693	11.298.271	26.126	11.324.397
Distrito Federal	5.802	98.714	573	99.287
Espírito Santo	46.078	2.212.845	2.970	2.215.815
Goiás	340.087	22.675.249	51.409	22.726.658
Mato Grosso	903.358	29.177.043	16.276	29.193.319

Mato Grosso do Sul	357.125	21.142.295	14.610	21.156.905
Minas Gerais	586.528	23.856.522	41.058	23.897.580
Pará	668.135	14.930.775	12.877	14.943.652
Paraná	199.315	9.505.441	25.387	9.530.828
Rio de Janeiro	43.696	2.080.791	5.953	2.086.744
Rio Grande do Sul	281.749	13.648.518	69.155	13.717.673
Rondônia	237.576	12.068.525	5.837	12.074.362
Santa Catarina	95.346	4.022.505	11.788	4.034.293
São Paulo	248.209	11.205.668	74.925	11.280.593
Sergipe	21.910	1.183.066	375	1.183.441
Tocantins	277.621	7.990.093	8.254	7.998.347
Total zona livre	5.073.062	189.628.151	369.806	189.997.957
Total Geral	8.514.877	213.196.067	1.178.380	214.374.447

* O Estado do Para possui parte (região sul) considerada livre de febre aftosa com vacinação e o restante do território paraense (região norte) ainda não alcançou esse condição sanitária.

Com base nos princípios internacionais que regem o estabelecimento de zonas livres para febre aftosa, expressos no Código Sanitário para os Animais Terrestres (OIE¹, 2013) e no “Acordo sobre Aplicação de Medidas Sanitárias e Fitossanitárias” da Organização Mundial do Comércio OMC (OMC, 2013), a zona livre brasileira apresenta grande independência em relação às zonas ainda não livres existentes, havendo rígido controle do ingresso de bovinos susceptíveis e de seus produtos e subprodutos.

Desta forma, a política geral do PNEFA, cujas diretrizes foram publicadas pelo MAPA, restringe o ingresso na zona livre de febre aftosa de bovinos suscetíveis à doença procedentes de outras unidades da federação ou países com condição sanitária inferior (BRASIL¹, 2007).

Quando excepcionalmente houver necessidade de autorizar o ingresso de bovinos susceptíveis e de seus produtos e subprodutos, essa autorização somente poderá ocorrer sob condições da mais rigorosa e estrita garantia de proteção da zona livre. Essa autorização, prévia e específica para cada caso, é expedida diretamente pelo Departamento de Saúde Animal (DSA), através do serviço da área competente na Superintendência Federal de Agricultura (SFA) no estado de destino dos bovinos, após realização de análise de risco pertinente (BRASIL¹, 2007).

Em qualquer circunstância, mesmo que as avaliações indiquem um risco muito baixo, para ser autorizado o ingresso de bovinos susceptíveis para a área livre, esses deverão ser submetidos à quarentena e ao diagnóstico laboratorial para avaliação da condição sanitária do animal na origem. Se os resultados forem negativos às provas diagnósticas, será autorizado o ingresso dos bovinos que deverão ser submetidos à novos controles oficiais no destino. O ingresso destes, quando permitido, ocorre em caminhões lacrados, devidamente limpos e desinfetados, através somente dos postos fixos de fiscalização e rotas previamente definidas pelas autoridades sanitárias (BRASIL¹, 2007).

Desde o início da implantação de áreas livres de febre aftosa no Brasil, ou seja, desde 1998, já foram testadas dezenas de milhares de amostras para a finalidade descrita

anteriormente, e para fazer frente a essas demandas, bem como, exigências dos mercados importadores de bovinos e material genético, o MAPA, por meio da Coordenação-Geral de Apoio Laboratorial (CGAL), credenciou diversos laboratórios públicos para realizarem esses diagnósticos (BRASIL², 2007).

A Instrução Normativa nº 1, de 16 de janeiro de 2007, estabeleceu os critérios para credenciamento, reconhecimento, extensão de escopo e monitoramento de laboratórios no MAPA, de forma a integrarem a Rede Nacional de Laboratórios Agropecuários do SUASA (BRASIL², 2007).

Para a realização do exames sorológicos com vistas à movimentação de bovinos, foram credenciados na prova de I-ELISA 3ABC/EITB três laboratórios oficiais localizados nos estados de Minas Gerais, São Paulo e Mato Grosso do Sul. Respectivamente, os laboratórios do Instituto Mineiro de Agropecuária (IMA) no Estado de Minas Gerais, Instituto Biológico (IB) no Estado de São Paulo e Agência Estadual de Defesa Sanitária Animal e Vegetal (IAGRO) no Estado de Mato Grosso do Sul (BRASIL², 2007), (BRASIL, 2011), (BRASIL, 2010), (BRASIL¹, 2008).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 O Agronegócio Pecuário Brasileiro

Conforme registrado por Pero Vaz de Caminha em carta a Portugal quando do descobrimento do Brasil, não havia animais domésticos de produção no território brasileiro, havendo somente animais selvagens e vegetais como fonte de alimento para a população indígena (CULTURAL BRASIL, 1963). Porém, com a introdução de animais domésticos que se iniciou quando da colonização e a interiorização dessas criações, agregando a isso tecnologias que foram desenvolvidas nos séculos vindouros, o Brasil ostenta atualmente o título de maior rebanho bovino comercial do mundo, além da demonstração dessa competência em outras espécies domésticas susceptíveis à febre aftosa (PANAFTOSA¹, 2011). Essa condição produtiva, e obviamente as conquistas sanitárias alcançadas, em especial a erradicação da febre aftosa, possibilita aos empresários brasileiros negociarem o excedentes de sua produção para mais de 160 mercados no mundo, sendo superavitário na balança comercial.

No caso da bovinocultura de corte o Brasil possui aproximadamente 214 milhões de cabeças, distribuído em 2,7 milhões de propriedades pecuárias que ocupam mais de 200 milhões de hectares, do total de 8,5 milhões de km² do País.

As condições climáticas e o solo tornam possível a exploração bovina em pastagens naturais durante praticamente todo o ano e em todo o território brasileiro. Entretanto, as grandes diversidades geográficas, econômicas e sociais existentes, fazem com que a bovinocultura se apresente de forma diferenciada entre as distintas regiões brasileiras. De forma geral, pode-se dizer que, enquanto nas regiões Norte e Nordeste e na parte ocidental norte da região Centro-Oeste a exploração bovina ocorre de forma mais dispersa, com uma densidade de menos de uma cabeça/hectare, nas regiões Sul e Sudeste e parte oriental da região Centro-Oeste essa exploração encontra-se mais concentrada, com densidade maior que um bovino/hectare e com uma relativa maior presença de confinamentos (CEZAR, et al., 2011).

Na bovinocultura de corte nacional predominam as raças zebuínas, exceto no sul do país onde se destacam as raças de origem européia. A diversidade existente faz com que os índices zootécnicos para essa exploração variem em função do tipo de animal, solo, clima, pastagem e sistema de produção adotado. No que se refere aos sistemas de produção existentes, predominam os do tipo extensivo, conduzidos em pastagens nativas, em parte cultivadas, com suplementação alimentar para pequena proporção do rebanho (CEZAR, et al. 2011).

Existem no Brasil mais de 850 indústrias frigoríficas responsáveis pelo abate anual de 35 milhões de cabeças de bovinos, produzindo 6,8 milhões de toneladas de carne. A cadeia produtiva da pecuária de corte no Brasil, que tem seus principais pilares representados pela produção bovina, pela indústria, pelo comércio de carnes e couros (distribuição e varejo) e pelos consumidores, é responsável por 10 milhões de empregos diretos (ABIEC¹ 2013).

No ano de 2011 o país exportou 1.096 mil toneladas de carne bovina e importou 135,1 mil toneladas, permitindo um saldo positivo, que gerou em torno de US\$ 368,4 milhões. Para o ano de 2012 houve um saldo de 400 mil toneladas de carne, gerando em torno de US\$ 616,3 milhões. O consumo *per capita* no país é de cerca de 40 kg, chegando a valores médios de 50 kg em algumas unidades federativas das regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste (ABIEC, 2011), conforme pode ser observado na Figura 02. No ano de 2012 o total de exportações de carne bovina aumentou para 1.243 mil toneladas (ABIEC¹, 2013).

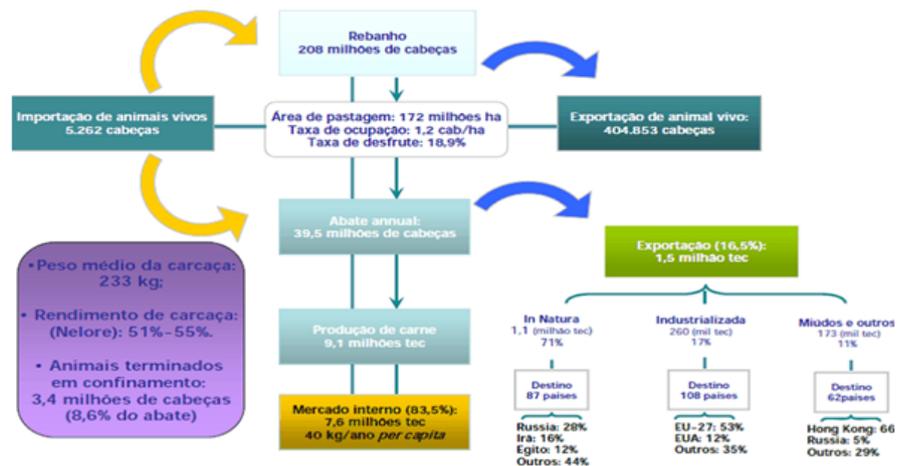


Figura 02 - Perfil da pecuária bovina de corte, Brasil, 2011. Fonte: CNA, SECEX, IBGE, ABIEC, Bigma Consultoria.

O Brasil vem apresentando um aumento nas exportações de carne, segundo a Associação Brasileira das Indústrias Exportadoras de Carnes (ABIEC) as exportações de carne bovina in natura somaram quase 89.500 toneladas em janeiro de 2013, um crescimento de 7% sobre dezembro de 2012. Na comparação com janeiro de 2012, o volume exportado foi ainda maior, alta de 43% (ABIEC¹, 2013).

O faturamento com as exportações também cresceu, o valor de US\$ 409,2 milhões de janeiro foi 5,2% maior que o resultado de dezembro e 36% acima do exportado em janeiro de 2012 (ABIEC¹, 2013).

Os produtos in natura representam mais de 80% do total dentre todos os produtos que compõem as exportações de carne bovina. Os principais destinos da carne in natura brasileira foram Rússia, Hong Kong e Venezuela, que representaram 64% do volume exportado em janeiro de 2013. No total no ano de 2012 o Brasil exportou 1.243 mil toneladas com faturamento de 5,76 bilhões de dólares revertidos para incremento na produtividade e em desenvolvimento nacional (saúde, educação, infraestrutura, etc.) (ABIEC², 2013).

O rebanho nacional destinado à exploração leiteira representa 14% do rebanho total. Essa exploração apresenta-se concentrada nas regiões Sul e Sudeste do país, participando com 70,5% da produção nacional de leite. O consumo médio nacional de leite, no ano de 2011, foi de 137,8 litros/habitante/ano. Segundo a FAO, o consumo brasileiro aumentou de 12 para 25,5 milhões de toneladas/ano entre 1980 e 2007 (FAO², 2009). No país existem, atualmente, 1.484 usinas de leite atuando desde o resfriamento até a transformação (BRASIL⁵, 2013).

No que se refere à suinocultura, o Brasil possui o maior rebanho dessa espécie dentre os países da América Latina e do Caribe, representado por 35,1 milhões de cabeças. A suinocultura do tipo industrial concentra-se, principalmente, nas regiões Sul e Sudeste do país. Atualmente, a região Centro-Oeste vem despontando como produtora de suínos, pela

grande produção de grãos nela existente. Grande parte deste tipo de produção advém de sistemas integrados entre estabelecimentos de criação e indústria, destinando grande parte ao consumo interno. O total de suínos abatidos anualmente é da ordem de 13 milhões de cabeças, com uma produção de 780.000 toneladas de carne/ano (ABIPECS, 2012).

O efetivo de ovinos é representado por 17,4 milhões de cabeças e concentra-se na região Sul do país, especialmente no Estado do Rio Grande do Sul, onde a relação é de 4 ovinos para cada 5 bovinos. A população caprina é de 9,3 milhões de cabeças, cuja exploração está concentrada na região nordeste do país. A produção destas duas espécies de pequenos ruminantes destina-se, quase que integralmente, ao mercado interno (BRASIL⁶, 2013).

Vários organismos internacionais e cientistas indicam que nos próximos 20 anos a demanda mundial de carne dobrará, o que confere uma grande vantagem comparativa à América do Sul como supridora mundial tendo em vista o progresso alcançado nos processos produtivos e na sanidade animal, que propiciaram aumento significativo dos rebanhos (PHEFA, 2010).

Esse cenário futuro favorável para a pecuária na maioria dos países da América do Sul acarreta novos desafios de natureza produtiva e sanitária, particularmente o desafio de consolidar e preservar os avanços do PNEFA e conseguir a erradicação definitiva da doença em todo o continente americano, já que a febre aftosa é o maior entrave para as exportações de bovinos e seus produtos aos melhores mercados internacionais e está diretamente relacionada com a estruturação do serviço veterinário oficial de um país (PHEFA, 2010).

2.2 A Febre Aftosa

A febre aftosa (FA) é uma doença altamente contagiosa entre os artiodáctilos domésticos e selvagens, tais como bovinos, ovinos, caprinos, búfalos, veados, antílopes e suínos (HOUSE & HOUSE, 1999), e é economicamente devastadora pois pode severamente restringir o comércio nacional e internacional de bovinos e seus produtos.

Os sinais clínicos típicos de febre aftosa são caracterizados por lesões vesiculares nas patas, mucosa bucal e glândulas mamárias das fêmeas, causando sialorréia excessiva, claudicação e febre. Portanto, essa doença não pode ser diferenciada clinicamente de outras enfermidades vesiculares, tais como estomatite vesicular, doença vesicular do suíno e exantema vesicular do suíno, o que invariavelmente necessita de uma rede laboratorial para apoiar e sustentar o diagnóstico diferencial e final. O vírus é geralmente transmitido por meio do leite, carne ou saliva do animal doente, e permanece vivo na medula óssea mesmo após a

morte do animal. A transmissão indireta pode ocorrer de muitas maneiras, por contato ou de forma mecânica (SUTMOLLER et al., 2003).

Essa doença é causada pelo vírus da febre aftosa (VFA), gênero Aphthovirus, da família Picornaviridae (RUECKERT, 1996). O genoma contém uma fita simples de RNA de polaridade positiva, com aproximadamente 8.500 nucleotídeos que servem como RNA mensageiros (mRNA) (HOUSE & HOUSE, 1999). O RNA viral é circundado por um capsídeo de simetria icosaédrica, medindo cerca de 22 a 30 nm de diâmetro e composto por 60 cópias de quatro proteínas capsidais: VP1 (1D), VP2 (1B), VP3 (1C) e VP4 (1A) (GRUBMAN & BAXT, 2004, RUECKERT & WIMMER, 1984, RUECKERT, 1996). Durante a replicação viral cerca de dez proteínas não capsidais são produzidas (L, 2A, 2B, 2C, 3A, 3B, 3C, 3D, ou algum complexo, tais como 3AB ou 3ABC) (DOMINGO et al., 2002).

Uma maneira de distinguir bovinos vacinados de bovinos infectados ou convalescentes é detectar os anticorpos contra as proteínas não capsidais (PNC) do vírus através de um teste de ELISA específico (LUBROTH & BROWN, 1995, de DIEGO et al., 1997, BERGMANN et al., 2000). A presença de anticorpos contra essas proteínas indica infecção pelo vírus, pois estas se apresentam durante a multiplicação viral, porém tais proteínas também podem ser produzidas nos cultivos celulares utilizados na produção de vacinas contra febre aftosa. Nas formulações mais modernas esses cultivos celulares são altamente purificados e desta forma quase todas as PNC são eliminadas.

Consequentemente, anticorpos contra essas proteínas não deveriam ser desenvolvidos após a vacinação, sendo possível a distinção entre os bovinos vacinados e infectados. Um teste para discriminar bovinos vacinados dos infectados e convalescentes é de grande valor para detecção de atividade viral em rebanhos vacinados ou após uma vacinação de emergência para declarar um país ou região livre da infecção (LUBROTH & BROWN, 1995, de DIEGO et al., 1997, BERGMANN et al., 2000).

O teste de ELISA para a detecção de PNC do VFA torna-se bastante útil para a vigilância sanitária em regiões de maior risco para introdução da enfermidade. Na Europa o teste mais utilizado é o teste de ELISA para detectar anticorpos contra as PNC 3ABC (BROCCHI et al., 1997). Em 1999, em Taiwan foi utilizado um teste de ELISA contra PNC para diferenciar bovinos convalescentes dos que foram vacinados (SHEN et al., 1999). No Brasil é utilizado o teste de ELISA combinado com o EITB para a detecção de anticorpos contra essas proteínas (BERGMANN et al., 2000). Contudo a preocupação com a interferência vacinal em bovinos que receberam múltiplas vacinações contra febre aftosa ainda persiste, devido ao fato de que as vacinas dependendo do nível de pureza podem induzir reatividade aos testes de PNC, dificultando diferenciar bovinos infectados de bovinos vacinados (AARLE, 2001).

O genoma do VFA é pequeno, e tem uma alta taxa de mutação espontânea, contudo as proteínas capsidais (PC) são mais variáveis do que PNC (MEYER, 1994). Mutações ou deleções das PC contribuem para evasão de resposta imune ao VFA produzida pelo hospedeiro. Além disso, as variações distribuem-se desigualmente entre as quatro PC, particularmente a proteína VP1, que mostra mais frequentemente a variabilidade devido aos seus papéis importantes, na imunidade protetora, e sorotipo especificidade. Antigenicamente, há sete sorotipos diferentes (O, A, C, Ásia 1 e SAT 1, 2 e 3) e múltiplos subtipos ou variantes antigênicas dentro de cada sorotipo, o que pode fazer a vacina a partir de um certo sorotipo não conferir proteção contra outro sorotipo (DOMINGO et al., 2002, PEREIRA et al., 1977).

No Brasil, como em todo o continente americano, nunca houve a ocorrência dos sorotipos ÁSIA e SAT, embora os países tenham que se preparar para eventuais desafios (acidental ou bioterrorismo), razão pela qual na última reunião ocorrida do Comitê Hemisférico da Erradicação da Febre Aftosa (COHEFA), em 2012, no Chile (Resolução nº 4), os países membros solicitaram que sejam promovidos estudos dos requisitos e das condições de segurança biológica necessária para revisar as restrições impostas ao manejo de cepas de VFA exógenas, bem como, que o PANAFTOSA proponha a criação de um banco regional de antígeno/vacina que atenda as necessidades estratégicas dos países da região (PANAFTOSA¹ 2012).

A preocupação com a erradicação da doença e os riscos de introdução do VFA nos países e em zonas livres se reflete também nos elevados gastos com prevenção, preparação para emergências, controles fronteiriços, estabelecimento de bancos de vacinas e laboratórios com alta biossegurança, gastos esses justificados pelas avaliações de risco e de custo/benefício, com base nas estimativas de onerosos impactos econômicos de eventuais introduções da doença nos territórios.

No caso do Brasil, o PNEFA é um exemplo de programa governamental (nacional) muito bem sucedido, conforme evidenciado pela Análise Custo Benefício (ACB), demonstrando a relevância das políticas públicas voltadas à estrutura dos serviços veterinários oficiais e aos programas nacionais de saúde animal. O PNEFA atingiu um Valor Presente Líquido (VPL) positivo antes de completar vinte anos de sua criação, prazo esse que é muito curto para um investimento de tamanha envergadura. Essa afirmação é consubstanciada por uma das simulações realizadas, quando se ampliou o período de análise em cinco anos, acrescentando à época os mesmos valores de 2007 para os anos de 2008 a 2012 (PERES BARROS, 2009, *apud* SOUZA).

O quadro seguinte demonstra o investimento aplicado na estruturação dos SVO do Brasil e nas ações específicas do PNEFA, bem como o êxito econômico deste Programa, em dólares americanos.

Quadro 02 - Fluxo de caixa do PNEFA, 1970 a 2012. FONTE: PERES BARROS, 2009.

ANOS	CUSTO (US\$)	BENEFICIO (US\$)	SALDO (US\$)
1970 a1995	22.485.895,56	0	22.485.895,56
1996	899.178,18	1.194.819,64	295.641,46
1997	871.821,68	1.163.237,97	291.416,29
1998	817.927,81	1.200.167,96	382.240,15
1999	706.431,43	1.102.742,46	396.311,03
2000	751.768,03	1.183.702,40	431.934,37
2001	600.474,40	1.682.400,35	1.081.925,94
2002	594.270,12	1.800.229,07	1.205.958,95
2003	568.883,51	2.077.868,62	1.508.985,11
2004	619.388,41	3.422.963,67	2.803.575,26
2005	672.253,43	3.374.243,71	2.701.990,28
2006	686.789,17	4.150.277,04	3.463.487,87
2007	712.536,30	4.570.197,96	3.857.661,66
Subtotal	30.987.618,04	26.922.850,84	4.064.767,20
2008	712.536,30	4.570.197,96	3.857.661,66
2009	712.536,30	4.570.197,96	3.857.661,66
2010	712.536,30	4.570.197,96	3.857.661,66
2011	712.536,30	4.570.197,96	3.857.661,66
2012	712.536,30	4.570.197,96	3.857.661,66
TOTAL	34.550.229,54	49.773.840,64	15.223.541,10

2.3 Organismos e Instrumentos de Cooperação Internacional

Diversos organismos sub-regionais, regionais e mundiais de cooperação técnica (PANAFTOSA, OIE, FAO, CVP, COSALFA, COHEFA, GIEFA) participam dos esforços e contribuem para a consolidação da meta de erradicação da febre aftosa no continente americano, considerando que para essa enfermidade em especial, não se pode trabalhar de forma individualizada (PHEFA, 2010).

Essa participação depende de ações coordenadas entre os diferentes organismos e instrumentos de cooperação internacional, para que seus respectivos programas estejam alinhados com os objetivos e estratégias do Plano Hemisférico de Erradicação da Febre Aftosa (PHEFA), com vistas à maximização dos recursos humanos e financeiros dos países, evitando a omissão e a superposição de algumas atividades (PHEFA, 2010).

Nesse sentido, Ministros de Agricultura e Saúde de todos os países das Américas participam sistematicamente de reuniões que têm como objetivo definir políticas de saúde pública e veterinária que permitam melhorar a gestão de risco relacionada com a saúde

humana, a produção e inocuidade dos alimentos e do ecossistema, buscando uma vigilância epidemiológica integrada entre as áreas envolvidas (RIMSA 2012).

2.3.1- Organização Mundial de Saúde Animal

A Organização Mundial de Saúde Animal (OIE) é uma organização intergovernamental, com sede em Paris, e tem como principal objetivo coordenar e incentivar, a informação, a investigação e a elaboração de normas sanitárias para o controle das epizootias. A OIE coopera estreitamente com outras organizações internacionais do Sistema das Nações Unidas, e conta, até o momento, com 178 países e territórios membros (OIE², 2013).

A necessidade de combater as enfermidades dos bovinos no mundo constituiu o motivo de criação da OIE mediante um acordo internacional firmado por 28 países, entre eles o Brasil, em 25 de janeiro de 1924 (OIE⁵, 2012).

A OIE desempenha um papel importante na segurança sanitária do comércio de bovinos e seus produtos e subprodutos mediante a autoridade e o controle da assembléia mundial dos delegados composta pelos chefes dos serviços veterinários oficiais de cada país, cabendo, ao país membro, em dia com suas contribuições, o direito a um voto de igual peso.

O Diretor Geral da OIE, eleito pelos Delegados, dirige a Organização da sede mundial, em Paris/França, e tem como base de suas atividades a disseminação da informação zoossanitária de doenças que representam uma ameaça para a pecuária dos países e para a saúde humana (sistema de alerta), com o objetivo de que os países possam adotar medidas de salvaguarda, quando necessário. Os países membros da OIE estão obrigados a informá-la imediatamente a ocorrência de qualquer enfermidade de alto impacto, com vistas à salvaguarda da sanidade animal dos demais países integrantes (OIE⁴, 2013).

A Organização Mundial do Comércio, por meio do acordo WT/L/2728 de 1998, reconhece as normas recomendadas pela OIE como de referência mundial, considerando que o Código Zoossanitário Internacional, aprovado desde 1968 e atualizado periodicamente, descreve os procedimentos padrões e fixa os requisitos mínimos sobre as enfermidades dos animais terrestres e aquáticos, além das provas diagnósticas recomendadas.

O Capítulo 8.5 do Código Sanitário e o Capítulo 2.1.5 do Manual de Provas de Diagnóstico e de Vacinas para os Animais Terrestres da OIE estão destinados exclusivamente à febre aftosa (OIE¹, 2013).

2.3.2- Centro Pan-Americano de Febre Aftosa

A expansão da febre aftosa para países indenes das Américas tais como, México em 1946, Venezuela em 1950 e Colômbia em 1951, foi determinante para que a Organização dos Estados Americanos (OEA) por iniciativa de um grupo de países membros criasse um centro internacional de apoio técnico/científico para os países das Américas no controle da febre aftosa. Foi apresentada em 1950 pela Oficina Sanitária Pan Americana (OSP) uma proposta para estabelecer o Centro Pan-Americano de Febre Aftosa (PANAFTOSA/OPS/OMS). O governo brasileiro ofereceu sediar e financiar o PANAFTOSA, atualmente situado no Rio de Janeiro, e desde então esse conceituado centro vem desenvolvendo sua missão fundamental de prestar cooperação técnica aos programas de prevenção, controle e erradicação da febre aftosa nos países da região (PANAFTOSA¹, 2013).

O PANAFTOSA atua também como laboratório de referência regional da OIE sobre enfermidades vesiculares, mantendo um sistema continental de diagnóstico e vigilância epidemiológica, além de promover a colaboração e coordenação entre os países. Por iniciativa da OPAS/PANAFTOSA criou-se em 1972 a Comissão Sul-Americana de Luta contra a Febre Aftosa (COSALFA), instância regional com participação pública e privada, para coordenação e acompanhamento das ações de intervenção dos países (PANAFTOSA², 2013).

O PANAFTOSA, em colaboração com o Centro de Doenças de Bovinos em “Plum Island”, do Departamento de Agricultura dos EUA, contribuiu sobre maneira com o desenvolvimento da tecnologia atual para produção da vacina contra febre aftosa iniciados a partir de 1968, quando foram envolvidos diversos países da América do Sul, em especial o Brasil (PANAFTOSA¹, 2013). O desenvolvimento comercial do produto teve início no final da década de 70, sendo que o governo brasileiro implantou laboratórios de produção de vacina oleosa nas cidades de Campinas e Porto Alegre a partir de 1984, e o PANAFTOSA, posteriormente, repassou a tecnologia de produção para as indústrias privadas, o que sem sombra de dúvidas permitiu o avanço no processo de erradicação da febre aftosa em todo o território sul americano, alcançando, até 2011, 85% de todo os bovinos como livres da doença, conforme detalhado na tabela seguinte (PANAFTOSA¹, 2013).

A Tabela 01 e a Figura 03 demonstram a situação da febre aftosa na América do sul conforme o reconhecimento internacional da OIE.

Tabela 01 - Zoneamento da América do Sul segundo a situação da febre aftosa em 2011, conforme reconhecimento da OIE. Fonte: PANAFTOSA, 2012.

SITUAÇÃO SANITÁRIA	SUPERFICIE		PROPRIEDADE COM BOVINO/BUBALINO		BOVINO/BUBALINO	
	km ²	%	Nº	%	Nº	%
Livre sem vacinação	3.808.129	21,4	854.912	16,9	11.694.110	3,5
Livre com vacinação	8.743.526	49,2	2.662.945	52,7	272.851.766	81,5
Zona Tampão	88.190	0,5	16.869	0,3	479.199	0,1
Não Livre	5.124.056	28,8	1.522.726	30,1	49.557.982	14,8
TOTAL	17.763.901	100	5.057.452	100	334.583.057	100



Figura 03 - Reconhecimento Internacional para febre aftosa na América do Sul. Fonte: PANAFTOSA, 2012

2.3.3 - Comitê Hemisférico de Erradicação da Febre Aftosa

A V Reunião Interamericana, envolvendo os Ministérios da Saúde e da Agricultura (RIMSA), celebrada em Washington, em 1987, solicitou a todos os países da região que, de acordo com o objetivo de “saúde para todos”, se comprometessem a realizar as ações necessárias para erradicar a febre aftosa. Para assegurar a manutenção da vontade política de erradicar a enfermidade, realizar a avaliação da marcha do Programa Continental e buscar alternativas na procura de financiamentos, foi acordada a composição de um “Comitê Hemisférico para a Erradicação da Febre Aftosa” (COHEFA), atuando a OPS por meio do

PANAFTOSA como sua secretaria. Na V RIMSA foi aprovada a Resolução XIII, que tem como título “Erradicação da febre Aftosa na América do Sul” e nela foi recomendado que a OPAS e a COSALFA elaborasse o Programa Hemisférico de Erradicação da Febre Aftosa e submetesse para sua aprovação na XV Reunião Ordinária da COSALFA (PANAFTOSA¹, 2012).

A COHEFA se reuniu pela primeira vez em Washington, em 1988, quando foi apresentada uma proposta ao Plano de Ação Hemisférico para a Erradicação da Febre Aftosa na América do Sul, no qual incluiu uma análise das principais limitações que se observava nos programas dispersos em execução nessa parte do continente, e uma descrição dos objetivos e estratégias, assim como os componentes programáticos, além de um cronograma e uma primeira menção sobre seu financiamento. Esse Plano de Ação levantou o primeiro desafio de erradicar a doença até 2009 e formulou as estratégias e objetivos de ação, contando com o compromisso e a vontade política dos países (PANAFTOSA¹, 2013).

Até o momento, o PHEFA tem tido um desempenho notável na consecução das metas e objetivos, graças ao grande esforço técnico e financeiro dos países, à eficiente cooperação técnica prestada pelo PANAFTOSA, aliada à contribuição positiva de outros organismos internacionais (PHEFA, 2010).

Essa conquista sanitária de âmbito mundial é histórica, tanto pela dificuldade técnica do desafio como pela magnitude da intervenção que se fez na região, ao custo superior a um bilhão de dólares por ano, sendo que, na maioria dos países ela foi financiada em grande parte diretamente pelos produtores (PHEFA, 2010).

Os avanços obtidos se sustentam em grande parte pelas campanhas intensivas de vacinação sistemática, sendo aplicadas mais de quinhentos milhões de doses por ano, financiadas praticamente em sua totalidade pelos produtores. Porém esses atores sociais têm cada vez mais dificuldade em compreender a necessidade de continuar vacinando, visto que, na maioria dos territórios que atingiram a condição de livres com vacinação, a doença não é detectada há mais de dez anos (PHEFA, 2010).

Caso se prolongue a necessidade de vacinação sistemática nos níveis atuais por causa da persistência da infecção em alguns nichos da região e caso os produtores não percebam o progresso da condição sanitária e as melhores expectativas comerciais, poderá haver desmotivação e dificuldades para manter altas coberturas vacinais, o que representa um sério risco de aumento da suscetibilidade da população animal e dos riscos de infecção, com o eventual reaparecimento da doença e do conseqüente retrocesso sanitário, perdendo assim grande parte dos esforços despendidos e dos resultados alcançados (PHEFA, 2010).

A despeito dos significativos avanços do PHEFA, a missão de erradicação na América do Sul ainda não foi alcançada, sendo necessários que, ao amparo do PHEFA 2011 a 2020 e com o objetivo final de erradicação da febre aftosa, se fortaleçam os programas nacionais

com sua capacidade instalada e as ações de cooperação e de assistência solidária e eficaz aos países prioritários, com conhecimento e acompanhamento em tempo real por parte da coordenação executiva do PHEFA, que é o PANAFTOSA (PHEFA, 2010).

2.4 O Programa Nacional de Erradicação e Prevenção da Febre Aftosa

Atualmente, as diretrizes gerais para erradicação e prevenção da febre aftosa observadas em todo o território brasileiro, com vistas à implementação do Programa Nacional de Erradicação e Prevenção da Febre Aftosa (PNEFA), estão alicerçadas na Instrução Normativa nº 44, de 02 de outubro de 2007 (BRASIL, 2007).

O PNEFA emprega as definições técnicas e científicas estabelecidas por órgãos e instituições internacionais, em especial a OIE, e tem como objetivos a erradicação da febre aftosa em todo o território nacional e a sustentação dessa condição sanitária por meio da manutenção das estruturas do serviço veterinário oficial e na participação do setor privado. Seus objetivos encontram-se inseridos no PHEFA que busca a eliminação da doença em toda a América do Sul (BRASIL, 2013), (PHEFA, 2010).

A vacinação sistemática da população bovina e bubalina, o controle da movimentação animal, a vigilância epidemiológica, incluindo ações de prevenção e os planos de intervenção diante de emergências, são os principais fundamentos do PNEFA, que se sustentam no compartilhamento de responsabilidades entre o setor público (federal e estadual) e o setor privado, conforme demonstra a Figura 04 (BRASIL, 2013).

No futuro, o Brasil deverá estabelecer metas mais audaciosas em relação a atuação do SVO brasileiro nos países vizinhos à título de colaboração internacional e segurança nacional, já que as perspectivas em curto prazo para a conclusão do processo de erradicação da doença no território nacional são reais.

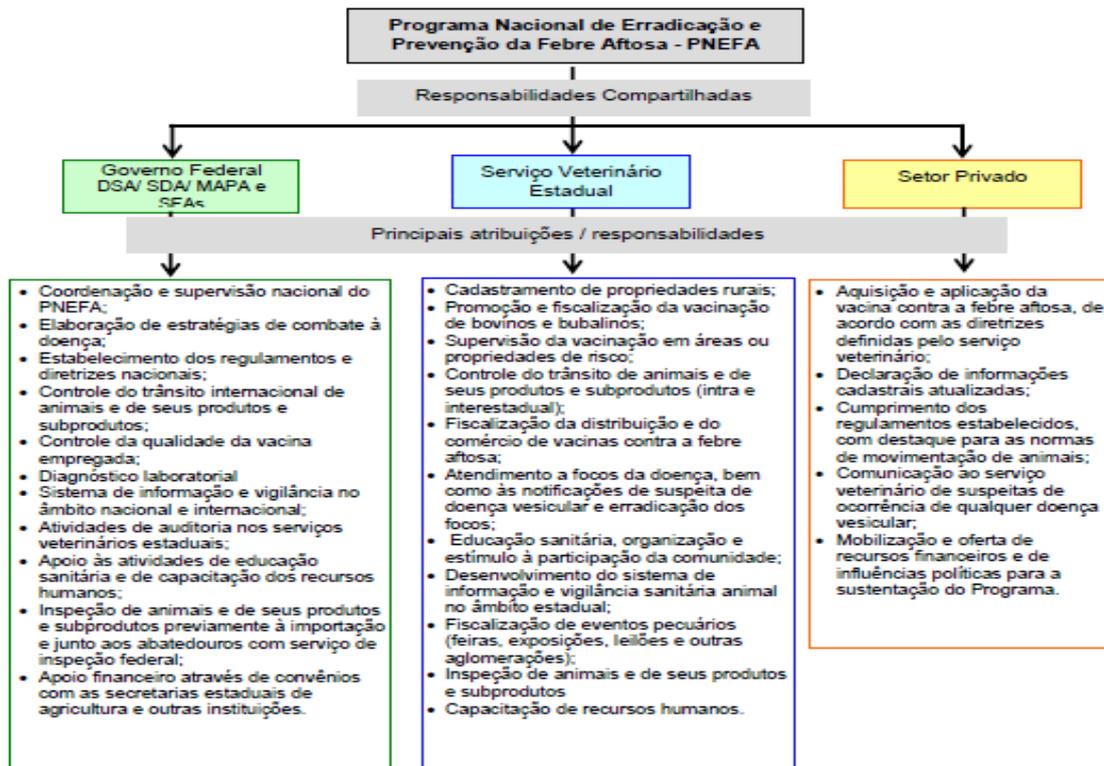


Figura 04- Esquema da responsabilidade compartilhada entre o setor público e privado brasileiro no PNEFA. Fonte: MAPA, 2013

2.4.1. Antecedentes

Em 1965 foi implantado no Estado do Rio Grande do Sul o Programa de Combate à febre aftosa, que, um ano depois, foi estendido aos Estados de Santa Catarina, Paraná, São Paulo, Minas Gerais, Bahia, Espírito Santo, Mato Grosso, Goiás, Rio de Janeiro e Sergipe (SOUZA, et al.).

Em 1968 o Brasil contraiu um empréstimo junto ao Banco Interamericano de Desenvolvimento (BID), para financiar o Projeto Nacional de Combate à Febre Aftosa desenvolvido em três etapas até 1982 (SOUZA, et al.).

Em 1987, com o financiamento do Banco Internacional de Reconstrução e Desenvolvimento (BIRD), foi implantado o Projeto de Controle das Doenças dos Bovinos, com especial atenção ao controle e à erradicação da febre aftosa, tendo duração de oito anos (SOUZA, et al.).

Em 1992, profissionais do MAPA, das secretarias estaduais de agricultura e representantes de segmentos da cadeia produtiva da bovinocultura, com a assessoria do PANAFTOSA, revisaram a política e as estratégias de combate à febre aftosa, visando a sua erradicação. As ações foram regionalizadas, tendo como base a formação de Circuitos Pecuários, sendo incorporada, como elemento principal, a participação da comunidade

interessada (produtores, agroindústrias, comércio, universidades, etc.) em todas as fases e aspectos do Programa (SOUZA, et al.).

Os Circuitos Pecuários foram fundamentados na relação existente entre o predomínio geográfico dos sistemas de produção e a interdependência desses sistemas em relação ao processo de comercialização dos bovinos e de seus produtos e subprodutos. Cada um desses conjuntos de sistemas produtivos e comerciais (cria, recria e engorda), integrado em uma rede, configura um circuito pecuário mais ou menos independente em relação aos demais circuitos. Dentro de cada circuito, os sistemas de produção mencionados estavam inter-relacionado sem função de dependências de criação, que se manifestam através dos fluxos de comercialização. Esses sistemas pecuários apresentavam uma forte correspondência com o grau de endemismo referente à ocorrência de febre aftosa. Isso permitiu caracterizar os ecossistemas da doença como endêmico primário (áreas extrativas), endêmico secundário (áreas de engorda), para endêmicos (áreas leiteiras e de pequenos produtores) e indenes ou livres, destacando-se, à época, a prioridade do Programa para as áreas endêmicas (SOUZA, et al.).

O primeiro grande resultado oriundo da reformulação do PNEFA foi o reconhecimento internacional da zona livre de febre aftosa, com vacinação, constituída pelas unidades federativas do Rio Grande do Sul e de Santa Catarina, em 1998, conforme demonstrado anteriormente na Figura 01 (SOUZA, et al.).

2.4.2 – Campanha de Vacinação

No Brasil, é de responsabilidade do setor privado, representado pelos proprietários dos bovinos, a aquisição e a aplicação da vacina contra a febre aftosa, cabendo ao SVO garantir a qualidade da vacina produzida, bem como controlar, orientar e avaliar as atividades de comercialização e de utilização do imunógeno (BRASIL¹, 2005).

A vacinação contra febre aftosa é sistemática e obrigatória para as espécies bovinas e bubalinas em todo o território nacional, exceto no Estado de Santa Catarina. É proibida a vacinação para as demais espécies susceptíveis (ex: suína, ovina e caprina), conforme o estabelecido na IN nº 44/2007 (BRASIL¹, 2007). A dose utilizada é de 5 ml/animal e deve ser aplicada através da via subcutânea ou intramuscular no terço médio da “tábua do pescoço”. Desde o ano 2000 o Estado de Santa Catarina não pratica a vacinação, o que permitiu entre outras medidas, ser reconhecido pela OIE (em 2007) como livre de febre aftosa sem vacinação (BRASIL, 2000), (BRASIL¹, 2007).

Por força da legislação vigente, somente o MAPA determina quando uma situação de emergência sanitária justifica a vacinação de outras espécies, ou quando o calendário de vacinação estabelecido previamente pode ser alterado (BRASIL, 2007).

As experiências disponíveis na região demonstram que a manutenção de um adequado nível de imunidade populacional na espécie bovina representa condição necessária e suficiente para a erradicação da doença (BRASIL, 2005).

Campanhas de vacinação adequadamente projetadas, implementadas e avaliadas, que empregam vacinas de qualidade e potência oficialmente comprovadas, conseguem diminuir drasticamente a susceptibilidade populacional ao vírus, reduzindo o risco de apresentação clínica da doença e interferindo no processo infeccioso por meio da inibição ou redução da multiplicação viral nos bovinos expostos (BRASIL, 2005).

As campanhas de vacinação no país são avaliadas pelos órgãos executores de defesa sanitária animal, considerando, principalmente, a declaração de vacinação apresentada pelos produtores rurais, responsáveis pela sua execução, contraposta ao cadastro de explorações pecuárias disponível nas unidades veterinárias locais do SVO (BRASIL, 2005).

Os resultados obtidos indicam cobertura imunitária para febre aftosa satisfatória na maior parte das Unidades Federativas (UFs) integrantes da zona livre de febre aftosa com vacinação, sendo desenvolvidas ações pontuais nas áreas que não atingiram a expectativa esperada pelo MAPA (MAPA², 2011).

A evolução das coberturas de vacinação e a distribuição anual de focos de febre aftosa no país, para o período de 1994 a 2012, podem ser avaliadas por meio do Gráfico 01.

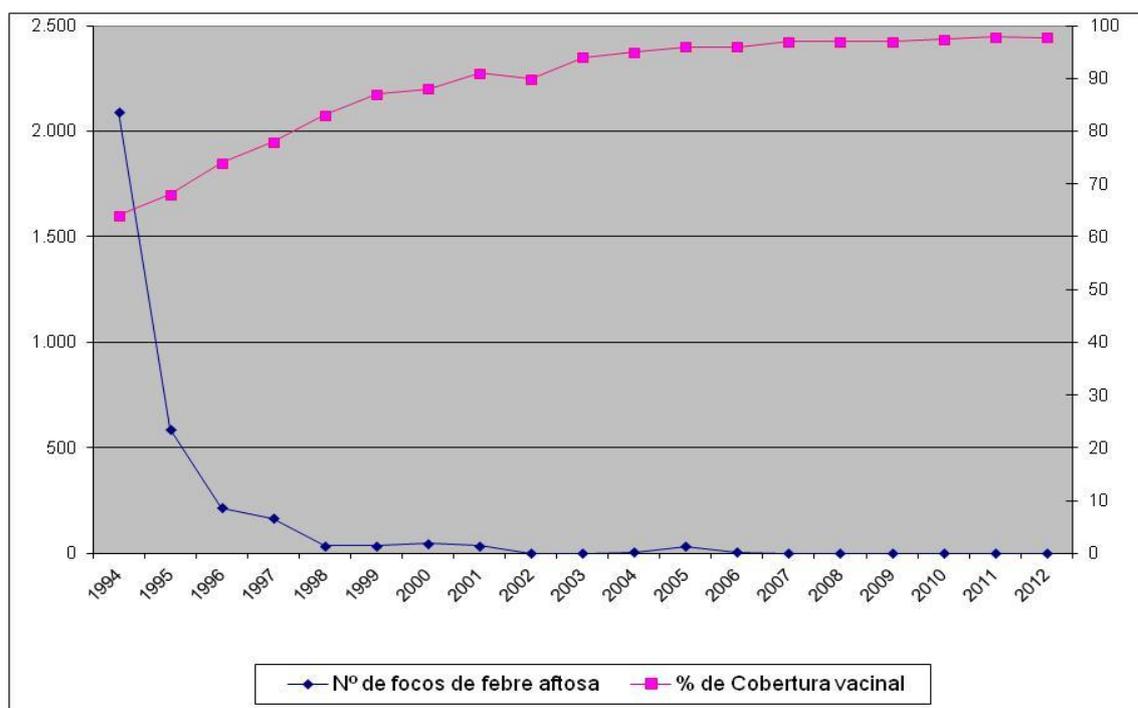


Gráfico 01- Número de focos de febre aftosa e percentual de cobertura de vacinação contra febre aftosa, Brasil, 1994 a 2012. Fonte: MAPA, 2013

Na primeira etapa de vacinação no ano de 2012, o índice de cobertura vacinal dos rebanhos brasileiros foi 97,85%, com a aplicação de 165.300.924 doses de vacinas em bovinos e bubalinos. Na segunda etapa obteve-se um índice de 97,39% com aplicação de 142.236.236 doses, a ligeira diminuição observada ocorreu em função do adiamento da vacinação devido a forte estiagem (seca) nos Estados do Piauí, Pernambuco e Paraíba (BRASIL, 2013).

No Gráfico 02 pode ser avaliado o total de bovinos existentes e vacinados no período de 2002 a 2012 de acordo com o calendário oficial de vacinação contra febre aftosa, que prevê uma vacinação por ano em bovinos e bubalinos de todas as idades e na maioria dos estados uma segunda vacinação em bovinos com idade inferior a 24 meses.

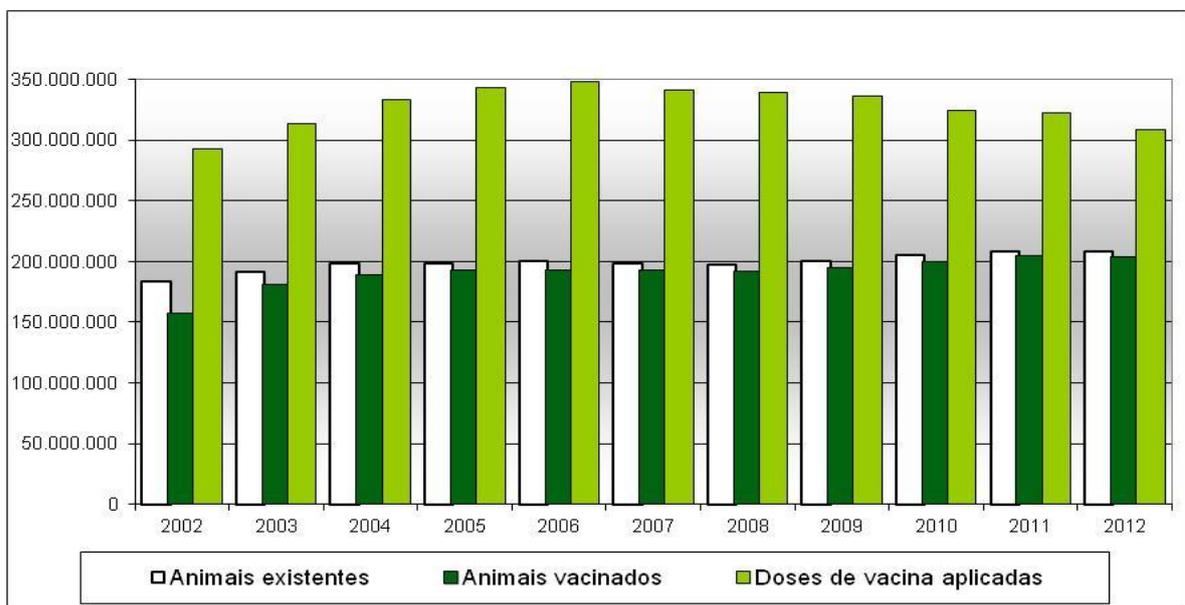


Gráfico 02- Número de bovinos existentes e vacinados contra febre aftosa, Brasil, 2002 a 2012. Fonte: Mapa, 2013

Após cada etapa, o proprietário dos bovinos deve registrá-la no escritório do SVO, dentro dos prazos estabelecidos. Finalizado esse prazo o SVO identifica os produtores inadimplentes que ficam sujeitos a multas e somente serão autorizados a movimentar seus animais após a vacinação sob acompanhamento oficial (BRASIL, 2007).

O MAPA desenvolve estudos periódicos que tem demonstrado que os níveis de proteção imunitária são compatíveis com os altos índices de registro da vacinação contra a febre aftosa no país (BRASIL, 2011).

2.4.2.1. Produção da vacina

Até 1992 o PNEFA fazia uso da vacina com adjuvante aquoso, que induzia imunidade de curta duração exigindo revacinação a cada quatro meses, após essa data, as indústrias instaladas no país passaram a produzir apenas vacina com adjuvante oleoso, de melhor qualidade e poder de imunização de no mínimo seis meses. Em decorrência de estoques remanescentes no mercado, nos anos seguintes ainda foi registrado reduzido uso de vacinas com adjuvante aquoso, o que perdurou até 1994 (BRASIL¹, 2005).

O uso no país de somente vacinas oleosas, associada à estabilidade da moeda brasileira (plano real) e a interiorização dos frigoríficos de bovinos, que até então se limitavam principalmente aos grandes centros, possibilitou o decréscimo significativo de focos de febre aftosa no País. Também teve um alto grau de participação nessa conquista o fortalecimento dos SVOs implementado em grande parte pelas unidades federativas com apoio financeiro do governo federal (BRASIL¹, 2005).

As vacinas utilizadas atualmente na imunoprofilaxia da febre aftosa são do tipo inativado, trivalente e com adjuvante oleoso, formulada com as cepas O1 Campos, A24 Cruzeiro e C3 Indaial, e sua produção seguem regulamentos estabelecidos pelo MAPA (Instrução Normativa nº 50, 2008) e as recomendações do Manual de Testes Diagnósticos e Vacinas para Animais Terrestres (BRASIL, 2008), (OIE¹, 2013).

As orientações específicas para avaliação da pureza no produto final constam do item 4, letra “c”, Capítulo 2.1.5, do referido Manual, que no caso da avaliação de partidas já registradas pelas autoridades veterinárias dos países, propõe que a pureza da vacina seja demonstrada por meio de verificação da ausência de aumento da reatividade contra as proteínas não capsidais (PNC) nos soros oriundos dos bovinos utilizados na prova de potência obtidos 30 dias depois da segunda vacinação, em comparação com os soros dos mesmos bovinos antes da vacinação (OIE¹, 2013), (BRASIL¹, 2005).

O parque industrial brasileiro para a produção de vacinas contra a febre aftosa é formado por cinco laboratórios privados que, além de atenderem a demanda interna, exportam para três países da América do Sul. Somente no ano de 2011, foram produzidas 458.950.395 doses de vacinas trivalente e 5.360.135 bivalente, essas destinadas à exportação, acrescentados aos mais de 56 milhões de doses em estoque, provenientes da produção de 2010 (PANAFTOSA, 2011). Também, foram importadas 43.365.720 doses de vacinas visando à utilização no Brasil (PANAFTOSA, 2011).

No Gráfico 03 pode ser observado o total de vacina produzida pelo setor privado e controlada/aprovada pelo MAPA no Brasil, no período de 2002 a 2012.

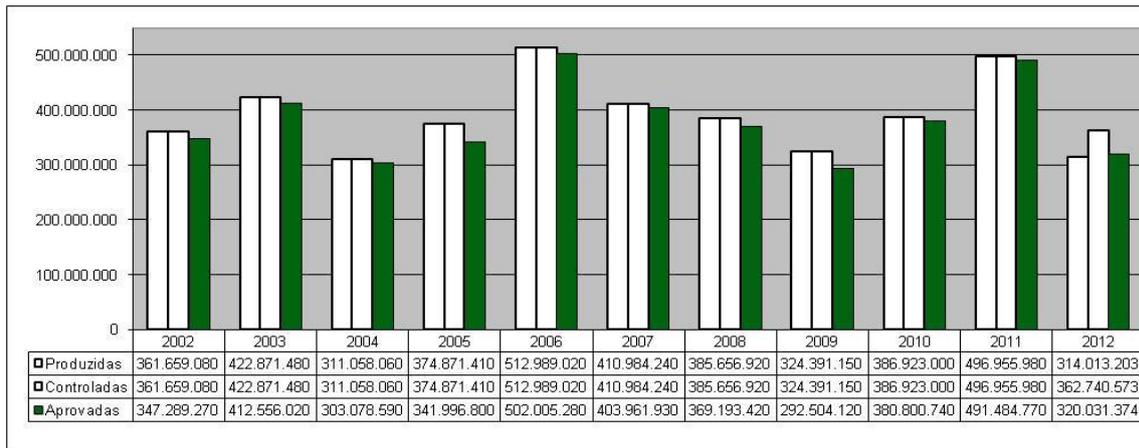


Gráfico 03 - Vacina contra a febre aftosa produzida, controlada e aprovada, Brasil, 2002 a 2012. Fonte: MAPA, 2013

Após a formulação e envase, a vacina é submetida à realização dos testes internos de controle de qualidade da indústria. Do lote total de frascos envasados e aprovados no controle das indústrias, uma amostra aleatória de frascos é retirada por fiscais federais agropecuários do MAPA e são enviados para testes oficiais de qualidade da partida nos laboratórios oficiais. Esses testes referem-se à inocuidade, esterilidade, condição físico-química, potência da vacina e pesquisa da indução de anticorpos contra PNC (BRASIL², 2008).

O teste de potência é realizado por método indireto relativo (pesquisa qualitativa de anticorpos contra proteínas do capsídeo viral em amostras de soro dos bovinos vacinados), utilizando 18 bovinos (16 vacinados e dois não vacinados que são usados como controles). A colheita de amostras de soro dos bovinos é realizada aos 28 dias após a vacinação e testada com a prova de ELISA-CFL, padronizado pelo PANAFTOSA, utilizada para medir o nível de anticorpos específicos contra proteínas do capsídeo viral (MAPA, 2008). Esses resultados são transformados em Expectativa Percentual de Proteção (EPP), aplicando-se uma regra de decisão para julgar a qualidade da vacina em relação à potência. A vacina é considerada aprovada quando apresenta uma EPP de no mínimo 80% para cada uma das três cepas que a compõe, com nível de confiança de 95%. A partida de vacina, passando por todos os demais testes oficiais previstos, é aprovada e liberada pelo MAPA para comercialização. Caso contrário, a partida é reprovada e destruída, sob supervisão do MAPA (BRASIL², 2008).

Para avaliar o grau de purificação da vacina relacionado à presença ou ausência de PNC na composição vacinal, realiza-se o teste de I-ELISA 3ABC/EITB em amostras de soro de bovinos colhido 30 dias após a segunda vacinação. São liberadas as partidas cujos bovinos vacinados não apresentaram resposta positiva às PNC do VFA interpretando-se o resultado dos testes de acordo com as recomendações do Manual de Testes Diagnósticos e

Vacinas para Animais Terrestres da OIE (OIE¹, 2013) e as determinações da Instrução Normativa nº 50, 2008 (BRASIL², 2008).

2.4.2.2. Distribuição e comércio da vacina

A distribuição da vacina contra febre aftosa, da indústria até as revendas de produtos veterinários autorizados a comercializar o produto pelo SVO, é realizada através de uma central controlada pelas indústrias produtoras, que disponibiliza, em até 48 horas, as doses demandadas em cada município brasileiro. Essa central está localizada no município de Vinhedo no Estado de São Paulo, e conta com uma logística de armazenagem, distribuição e transporte, responsabilizando-se também pela aposição do selo holográfico de qualidade com garantias de inviolabilidade, após aprovação oficial da partida pelo MAPA (BRASIL¹, 2005).

Um sistema informatizado permite ao SVO obter, a qualquer momento, os dados referentes ao estoque, liberação e comercialização do produto, por laboratório e partida, em todas as unidades federativas.

Todas as revendas de produtos de uso veterinário têm que estar registradas e licenciadas no MAPA e cadastradas pelo SVO como condição para seu funcionamento. Para comercialização da vacina contra febre aftosa, as revendas devem atender condições específicas e são submetidas a frequentes controles, principalmente durante as etapas de vacinação. Os procedimentos para controle do comércio da vacina contra a febre aftosa estão publicados no documento “Orientações para fiscalização do comércio de vacinas contra a febre aftosa e para controle e avaliação das etapas de vacinação”, elaborado pelo Departamento de Saúde Animal do MAPA, em agosto 2005, pg. 7 a 14, e disponibilizado para todos os órgãos estaduais de defesa sanitária animal (BRASIL¹, 2005).

Abaixo são destacados alguns pontos de suma importância constantes no referido documento com o objetivo da manutenção da qualidade da vacina:

- a autorização para comercialização de vacina contra febre aftosa somente é emitida mediante parecer técnico de médico veterinário do SVO certificando as condições necessárias para conservação do produto;
- os estabelecimentos comerciais são obrigados a disponibilizar, para cada refrigerador, termômetro com registro de temperaturas máxima e mínima, identificado para uso exclusivo do SVO;
- o refrigerador empregado para conservação da vacina contra a febre aftosa somente pode ser usado para este fim;
- toda a vacina contra a febre aftosa, para ingressar na revenda, deve ser fiscalizada pelo SVO, que deve conferir a selagem em todos os frascos, a condição de temperatura, origem, número da partida, validade e quantidade de doses;

- durante as etapas de vacinação contra a febre aftosa, a fiscalização aos estabelecimentos comerciais é intensificada, com pelo menos duas inspeções/estabelecimento/semana;
- todas as atividades de fiscalização são registradas em formulários próprios;
- as vacinas só podem ser comercializadas durante as etapas oficiais;
- toda a vacina contra febre aftosa deve ser comercializada em recipiente próprio capaz de manter a temperatura ideal de conservação (2 a 8°C), com emissão de nota fiscal e respectivo lançamento no controle de estoque;
- é responsabilidade dos órgãos estaduais de defesa sanitária animal manter atualizado o estoque de vacina contra a febre aftosa disponível nas revendas autorizadas (BRASIL, 2005).

2.4.2.3. Estratégias de vacinação

A vacinação é obrigatória em todo território nacional, exceto no Estado de Santa Catarina, para bovinos e bubalinos, independentemente da idade, empregando-se as diferentes estratégias de vacinação que variam de acordo com cada unidade federativa, considerando, principalmente, as condições climáticas predominantes, as estações de concentração dos nascimentos de bezerros, a intensidade e a sazonalidade da movimentação ou da comercialização dos bovinos.

As normas nacionais estabelecem a obrigatoriedade da vacinação durante as etapas previamente definidas, sendo que qualquer vacinação fora do calendário oficial somente pode ser realizada mediante autorização prévia do SVO (BRASIL¹, 2007).

Essas estratégias de vacinação podem ser resumidas em quatro tipos distintos:

1. vacinação semestral de todo o rebanho bovino e bubalino em 30 dias, adotado na grande maioria das unidades federativas do Brasil;
2. vacinação semestral de bovinos e bubalinos com até 24 meses de idade e vacinação anual para bovinos com mais de 24 meses de idade, realizadas em etapas de 30 dias;
3. vacinação semestral de bovinos e bubalinos com até 24 meses de idade e vacinação anual para bovinos com mais de 24 meses de idade, com etapa de reforço adicional para bovinos com até 12 meses de idade, em etapas de 30 dias; e
4. vacinação anual de todos os bovinos e bubalinos, em etapas que variam de 45 a 60 dias, realizadas em regiões onde as características geográficas só possibilitam o manejo dos bovinos durante período limitado do ano (BRASIL, 2007).

Recentemente o MAPA autorizou a mudança da estratégia de vacinação nos Estados do Acre, Bahia, Goiás, Rio de Janeiro e Sergipe, bem como no Distrito Federal, passando a ser realizada a vacinação semestral de todos os bovinos e bubalinos até 24 meses e anualmente os bovinos e bubalinos acima dessa faixa etária. Na zona de proteção da Bahia,

permaneceu a vacinação semestral de todo rebanho, igualmente à zona de proteção de Tocantins, que são contíguas (BRASIL¹, 2012).

A figura seguinte (Figura 05) ilustra a distribuição das Unidades Federativas do Brasil em relação às estratégias de vacinação contra febre aftosa (BRASIL¹, 2012).

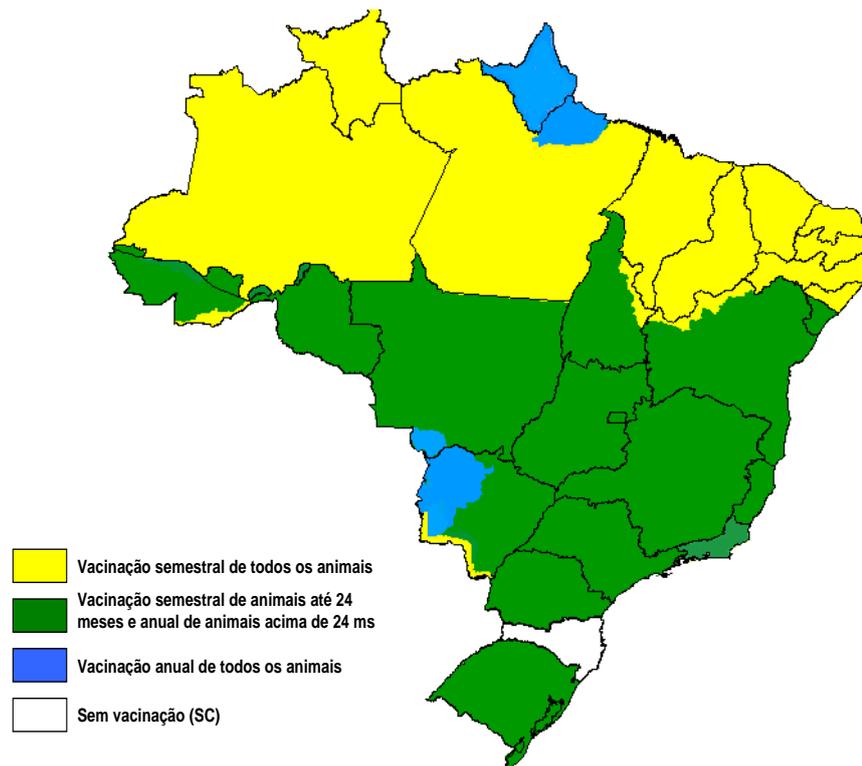


Figura 05 – Estratégias de vacinação contra febre aftosa no Brasil – 2012. Fonte: MAPA, 2013

3. OBJETIVOS

- Descrever a evolução do Programa Nacional de Erradicação e Prevenção da Febre Aftosa no Brasil,
- Coligir e interpretar os resultados do imunodiagnóstico para febre aftosa pelos métodos de I-ELISA 3ABC/EITB do LVB/IB, no período de 2002 a 2012, e
- Averiguar a redução da interferência vacinal em testes sorológicos para febre aftosa após a vigência da Instrução Normativa nº 50, de 23 de setembro de 2008.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Dos 60.204 resultados do imunodiagnóstico para febre aftosa pelos métodos de I-ELISA 3ABC/EITB (BERGMANN et al., 2000) que constavam inicialmente no banco de dados original do LVB/IB, no período de 2002 a 2012, foram estudados detalhadamente os resultados de 56.560 animais, sendo 34.705 soros de bovinos procedentes de 669 propriedades rurais; 3.957 soros de touros e fêmeas oriundos de 26 centros de coleta de sêmen e embriões localizados nas regiões sul, sudeste, centro-oeste e norte do Brasil; 1.526 amostras referentes ao monitoramento soro epidemiológico feito nos Estados de São Paulo (1.050) e Paraná (476) no ano de 2002 e 16.372 amostras procedente de búfalos de propriedades rurais (Tabela 04).

O LVB/IB recebe amostras de soro colhidas por veterinários da iniciativa privada e de órgãos oficiais com o objetivo de certificação para o trânsito de animais e de material genético (bovinos e búfalos) entre áreas de condição sanitária diferente para febre aftosa.

Considerando o estudo proposto, já que não se trata de um banco de dados originário de uma população previamente estabelecida, exceto o monitoramento de 2002, foram necessários levantamentos detalhados das inconsistências e conseqüentemente exclusão, para evitar viés no estudo proposto. Nesse sentido foram desconsiderados os dados referentes à segunda e terceira colheita de amostras (sorologia pareada), e aos exames de IDGA devido os diferentes níveis de sensibilidade e especificidade quando comparados com o sistema I-ELISA 3ABC/EITB, culminando com a análise estatística e causal¹ de 56.560 resultados.

Os resultados observados no LVB/IB expressam a realidade nacional uma vez que 96% de todos os testes feitos no País com a finalidade de movimentação são realizados nesse laboratório.

Tabela 02 – Número total de soros analisados pelo sistema I-ELISA 3ABC/EITB para febre aftosa, por espécie e categoria, LVB/IB, 2002 a 2012.

ESPÉCIE ANIMAL	CATEGORIA ANIMAL	NÚMERO DE ESTABELECIMENTOS	TOTAL
BOVINO	Propriedade Rural	669	34.705
	Centrais de Coleta	26	3.957
	Monitoramento	60	1.526
BUBALINO	Propriedade Rural	35	16.372
TOTAL GERAL	790		56.560

¹ A análise causal é feita através do estabelecimento de uma relação entre um determinado comportamento com uma condição antecedente, sendo estudados os estímulos externos responsáveis pelo comportamento e os mecanismos motivacionais internos.

Todos os estabelecimentos amostrados não estiveram sob investigação do SVO por suspeita de enfermidade vesicular, nem haviam sido focos da enfermidade anteriormente. Amostras de animais suspeitos de febre aftosa ou aquelas precedentes de focos, quando ocorrem, são enviadas exclusivamente aos laboratórios do próprio MAPA.

O sistema I-ELISA 3ABC/EITB utilizado, consiste na pesquisa de anticorpos contra PNC do VFA, em soro sanguíneo de bovinos e bubalinos para identificação de prováveis portadores do vírus (PANAFTOSA², 2012). Quando necessário, foi realizado pelo SVO inspeções clínicas e avaliações epidemiológicas em todos os rebanhos que apresentaram pelo menos um animal reagente, e procedendo inclusive colheitas de amostras complementares. Não houve confirmação de infecção nos rebanhos investigados no período estudado (MAPA², 2011).

Os soros quando enviados ao LVB/IB, estavam acompanhados do formulário específico, com as seguintes informações individualizadas: origem e destino dos animais, finalidade, número de vacinações, última vacina utilizada, data da última vacinação, data da colheita do sangue (número de colheitas – sorologia pareada), intervalo entre a vacinação e a colheita, faixa etária, idade, espécie, raça, sexo e resultados.

Os dados analisados foram somente aqueles procedentes de amostras que foram testados no sistema I-ELISA 3ABC/EITB, triagem e confirmatório. A variável utilizada do tempo entre vacinação e colheita, foi recomendada de 90 dias antes ou depois da vacinação, para minimizar desvios na interpretação.

A partir dos registros contidos nos protocolos para envio de amostras foram utilizadas as seguintes informações para caracterizar os resultados: espécie, sexo, idade, ano de amostragem, estado de origem dos bovinos, finalidade (exportação, monitoramento e movimentação doméstica), número de amostragens, número de vacinações do animal, laboratório produtor da última vacinação no animal, intervalo da última vacinação, resultado sorológico para cada uma das amostras processadas.

Primeiramente foram analisados todos os fatores, por ano, para avaliar a temporalidade dos achados e posteriormente realizar estudos independentes por espécie e finalidade, buscando identificar eventuais perfis sorológicos não compatíveis que poderiam gerar algum tipo de viés na análise estatística.

Devido ao manejo e ao provável comportamento sorológico distinto, se optou em analisar separadamente as amostras procedentes de bovinos oriundos de “Centrais de Coleta e Processamento de Sêmen e Embriões” (Centrais de Coleta), dos búfalos e bovinos criados em propriedades rurais, bem como as amostras procedentes de São Paulo e Paraná a pedido do MAPA cuja finalidade era monitoramento.

Levando em consideração a publicação da Instrução Normativa Ministerial nº 50, de 23 de setembro de 2008, que obrigou todas as indústrias produtoras de vacina contra febre

aftosa a produzirem imunógenos não indutores de anticorpos contra PNC (MAPA, 2008), o tempo de análise de 2002 a 2012 foi dividido em três intervalos, a saber:

1º Intervalo - 2002 a 2006;

2º Intervalo - 2007 a 2009;

3º Intervalo - 2010 a 2012.

No primeiro intervalo estabelecido não era obrigatório que as vacinas produzidas não induzisse anticorpos contra PNC, pois não havia há época maior preocupação com essa questão. Porém, essa discussão se acirrou no período previsto no segundo intervalo, pressionando as indústrias a reverem seus processos e buscarem a melhoria da vacina nesse quesito.

A data limite para o cumprimento da exigência legal foi até setembro de 2010, uma vez que para a produção de vacinas até setembro de 2008 não havia a exigência (IN nº 50/2008) dessas serem submetidas as provas para pesquisa da indução de anticorpos contra PNC.

Como o prazo de validade do imunógeno contra febre aftosa é de 18 a 24 meses após a data da inativação do primeiro antígeno produzido, as vacinas poderiam ser comercializadas até esse período após a publicação da norma.

Em termos práticos, somente a partir do início do terceiro intervalo a ser estudado é que efetivamente as vacinas comercializadas no Brasil já deveriam atender as exigências legais no quesito da PNC, pois as vacinas levam em média 7 meses após a sua fabricação para serem avaliadas e liberadas pelo MAPA, portanto no início de 2010 não haveria mais vacina sendo comercializada fora das exigências da IN 50, já que a validade é contada a partir da fabricação e não da liberação oficial.

Foram processadas amostras de bovinos de diversas idades, e conseqüentemente, com diversas vacinações, considerando que, quanto mais idoso o animal maior seria o número de vacinações recebidas. As faixas etárias foram estratificadas da seguinte forma:

Estrato 1: de 1 a 6 meses de idade;

Estrato 2: de 7 a 12 meses de idade;

Estrato 3: de 13 a 18 meses de idade;

Estrato 4: de 19 a 24 meses de idade;

Estrato 5: de 25 a 30 meses de idade;

Estrato 6: > que 31 meses de idade.

O banco de dados foi trabalhado no Microsoft Office Excell[®] 2007, onde foram tabulados todos os resultados dos últimos 11 anos (2002 a 2012) oriundos de amostras recebidas no LVB/IB.

Do ponto de vista estatístico, foi realizada uma análise univariada através do teste de qui-quadrado (χ^2) utilizando-se as variáveis qualitativas “finalidade” e “sexo”. Estas variáveis

foram testadas individualmente quanto à associação com a variável dependente (resultado positivo no protocolo de testes). O nível de significância para este teste foi de 20%.

As variáveis que apresentaram associação com a variável dependente foram selecionadas para a realização de uma análise múltipla por regressão. Nesta análise, o nível de significância foi de 5%. Os testes foram realizados no programa de computador SPSS 9.0, utilizando o “método Enter”.

Antes de serem submetidas às análises, foi feita a recodificação das variáveis qualitativas de acordo com uma ordem crescente de risco, de acordo com o nível de positividade observado.

As categorias de menor risco foram denominadas de “categoria-base”, portanto, não foram calculados Odds Ratio (OR) para estas categorias. Os OR das demais categorias destas variáveis foram calculados com base na “categoria-base”.

Desta forma, a interpretação da OR foi feita da seguinte forma:

- OR > 1 = fator de risco;
- OR < 1 = fator protetor.

As variáveis, idade, número de vacinações e intervalo entre coleta e vacinação foram utilizadas no formato original (contínuas), sem recategorizações. Estas variáveis foram apresentadas ao modelo múltiplo sem a realização da análise univariada (χ^2). Suas distribuições foram testadas através do “teste de Kolmogorov-Smirnov” e as medidas de tendência central (médias ou medianas) foram comparadas através de métodos paramétrico (teste t) ou não paramétrico (Mann-Whitney), na dependência do tipo de distribuição observada. Foi testada a colinearidade das variáveis antes da apresentação destas ao modelo múltiplo de regressão logística, através do teste de correlação de Pearson (paramétrico) ou Spearman (não paramétrico), na dependência do tipo de distribuição observada. Os testes foram realizados no programa de computador SPSS 9.0[®].

4.1 Metodologia diagnóstica

Foi utilizado o Kit diagnóstico denominado “NCPANAFTOSA – Prova de triagem – Bovino” produzido pelo PANAFTOSA, composto pelo conjunto de reagentes necessários para a realização do ensaio imunoenzimático que permite a detecção *in vitro* de anticorpos contra a PNC 3ABC do VFA. Este ensaio, que consiste em uma prova I-Elisa (Indirect - Enzyme Linked Immunosorbent Assay), foi padronizado como prova de triagem de um sistema que utiliza o “NCPANAFTOSA – Prova Confirmatória – Bovino” EITB (Enzyme-Linked Immuno-electrotransfer Blot), como prova confirmatória. A especificidade e sensibilidade dessa

prova foram estimadas pelo PANAFTOSA em 98% e 100%, respectivamente. O Kit também foi validado para ser usado em búfalo (*Bubalus bubalis*) nas mesmas condições que os bovinos (PANAFTOSA², 2012).

É recomendado o uso da prova confirmatória (EITB) para trabalhar com valores de especificidade maiores, de forma tal a não comprometer o valor preditivo positivo em áreas de baixa prevalência (PANAFTOSA², 2012).

4.2 Procedimentos dos ensaios de I-ELISA 3 ABC e EITB

O ensaio de I-Elisa 3ABC e EITB se realiza em três etapas, seguindo às duas primeiras etapas ciclos de lavagens e à última a adição da solução bloqueadora para deter a reação (PANAFTOSA², 2012).

Incubação das amostras: a proteína 3ABC, imobilizada na microplaca, ao entrar em contato com a amostra, reagirá com os anticorpos específicos (caso presente) formando o complexo imune antígeno-anticorpo. Outros anticorpos presentes na amostra (não específicos), não reagirão e serão eliminados na etapa de lavagem que segue à incubação, permanecendo apenas os anticorpos anti-3ABC aderidos à placa através da proteína 3ABC (PANAFTOSA², 2012).

Incubação do conjugado: nesta etapa é adicionado o conjugado (anticorpo anti-IgG de bovino com peroxidase), que se unirá especificamente ao anticorpo bovino no complexo antígeno-anticorpo (no caso do mesmo ter se formado). No caso de não ter se formado o complexo na etapa anterior, o conjugado não se ligará e será eliminado na lavagem que segue esta etapa (PANAFTOSA, 2012).

Incubação do substrato: nesta terceira etapa se adiciona o substrato incolor TMB/H₂O₂ sobre o qual age a enzima peroxidase do conjugado. Como resultado da ação da mesma se observará o desenvolvimento de coloração azul nas cavidades em que o antígeno tenha retido anticorpos anti-3ABC e conseqüentemente conjugado. Por último, a reação é interrompida mediante a adição de ácido sulfúrico, que provoca a viragem da coloração azul para amarela. Após a adição do ácido deve ser realizada a leitura de micro placas para medir a absorbância para cada uma das cavidades. A avaliação das amostras problemas é realizada através dos resultados dos soros controle (PANAFTOSA², 2012).

O EITB foi padronizado como prova confirmatória de um sistema que utiliza o kit NCPANAFTOSA Prova Tamiz - Bovino, como prova inicial. Tem como objetivo detectar *in vitro* anticorpos contra as proteínas não capsidais 3A, 3B, 2C, 3D e 3ABC do vírus da febre aftosa (PANAFTOSA², 2012).

Incubação das amostras: as proteínas 3ABC, 3D, 2C, 3B e 3A imobilizadas na tira de nitrocelulose, ao entrar em contato com a amostra, reagirão com os anticorpos específicos (caso presentes), formando o complexo imune antígeno-anticorpo. Outros anticorpos presentes na amostra (não específicos), não reagirão e serão eliminados na etapa de lavagem que segue à incubação das amostras, permanecendo apenas os anticorpos específicos aderidos à tira de nitrocelulose através das proteínas específicas (PANAFTOSA², 2012).

Incubação do conjugado: nesta etapa é adicionado o conjugado (anticorpos anti-IgG de bovino com fosfatase alcalina), que se unirá especificamente ao complexo antígeno-anticorpo (no caso do mesmo ter se formado). No caso de não ter se formado o complexo na etapa anterior, o conjugado não se ligará e será eliminado na lavagem que segue a esta etapa (PANAFTOSA², 2012).

Incubação do substrato: nesta terceira etapa se adiciona o substrato NBT - BCIP sobre o qual age a enzima fosfatase do conjugado. Como resultado da ação da mesma se observará o desenvolvimento de cor violácea na tira em que o antígeno tenha retido anticorpos específicos e conseqüentemente conjugado. Por último, a reação é interrompida mediante a lavagem das tiras de nitrocelulose com água deionizada e/ou destilada. A leitura das tiras será realizada por comparação da intensidade da cor das bandas de amostras contra as do controle padrão 1 (CP1), recomendado como valor de corte (*cut-off*) para a prova (PANAFTOSA², 2012).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As questões relacionadas às PNC do VFA são de importância estratégica para países que utilizam em seus programas de erradicação da doença a vacinação massiva e sistemática, e que necessitam demonstrar perante OIE e parceiros comerciais a ausência de atividade viral (PANAFTOSA², 2012).

Para a manutenção das áreas livres conquistadas e o ingresso de animais susceptíveis de uma área não livre, faz-se necessária a realização de testes para detecção de anticorpos contra PNC, que, em teoria, somente estariam presentes em animais que sofreram ou estão sofrendo infecção. No entanto, a experiência acumulada pelo Brasil e outros países indica que a presença desse tipo de anticorpo também pode estar associada à vacinação, devendo-se considerar que a presença dos anticorpos contra as PNC não necessariamente indica a presença do vírus, já que podem refletir não apenas uma infecção como também

resultado de múltiplas vacinações com uso de vacinas com presença em sua composição de resíduo de PNC (PANAFTOSA², 2012), (Brasil¹, 2012).

O resultado negativo nesta prova também deve ser considerado com cautela, pois existe um intervalo temporal entre a exposição ao vírus e a formação de anticorpos, quando, mesmo que infectado, o animal ainda não produziu anticorpos contra as PNC impossibilitando sua detecção. Ensaios realizados em bovinos experimentalmente infectados permitiram estabelecer que o processo de soro conversão ocorre a partir de sete dias pós-infecção, razão pela qual se faz necessário também promover quarentena dos bovinos e inspeção clínico-epidemiológico, como forma de concluir o diagnóstico, já que somente o laudo laboratorial não pode ser encarado como uma sentença.

O presente ensaio, desenvolvido para avaliar atividade viral em populações de bovinos e búfalos, permitiu introduzir uma abordagem diagnóstica inovadora, baseada na detecção de anticorpos contra a PNC 3ABC do VFA, como marcador de exposição ao vírus ativo. Como as PNC são altamente conservadas entre os diferentes sorotipos, a prova pode ser aplicada para a pesquisa de qualquer sorotipo do VFA (PANAFTOSA², 2012).

Para bovinos vacinados de áreas livres com vacinação sistemática, os valores de especificidade diagnóstica podem variar conforme o grau de pureza das vacinas no que se refere ao conteúdo de PNC, assim como em função ao número de vacinações (PANAFTOSA, 2012).

Esse trabalho avaliou também os resultados sorológicos de bovinos e bubalinos maiores de 24 meses de idade, embora o PANAFTOSA (desenvolvedor do kit) recomenda sua utilização em bovinos jovens (< 24 meses) buscando minimizar o risco da interferência da reatividade induzida pela própria vacinação.

Na Tabela 03 estão apresentados os resultados das análises referentes ao período estudado, dos bovinos e búfalos oriundos de propriedade rurais, de centros de coleta e monitoramento.

Tabela 03 – Porcentagem de bovídeos sororreagentes ao sistema I-Elisa 3 ABC/EITB para febre aftosa, por espécie e categoria, LVB/IB, 2002 a 2012.

ESPÉCIE	CATEGORIA	TOTAL DE ANIMAIS	ANIMAIS REAGENTES	%
BOVINA	PROPRIEDADE RURAL	34.705	3.059	8,8
	CENTRAL DE COLETA	3.957	292	8,2
	MONITORAMENTO	1.526	42	2,7
BUBALINA	PROPRIEDADE RURAL	16.372	78	0,5
Total Geral		54.635	3.429	6,2

Os resultados sorológicos das categorias descritas na Tabela 03, inclusive com a diferenciação por sexo, serão analisados separadamente devido a esses animais terem comportamentos e manejos sanitários diferentes, que poderiam afetar os resultados de certas variáveis de interesse, caso fossem analisados em conjunto.

5.1 Bovinos de Propriedades Rurais

A Tabela 04 e o Gráfico 04 demonstram a evolução da reatividade sorológica em bovinos no período de 2002 a 2012. Os níveis elevados foram observados entre 2002 e 2004, o menor nível no período de 2005 a 2008, e diminuiu para níveis ainda mais baixos após o ano de 2009. Este cenário é coincidente com a vigência da Instrução Normativa nº 50 de 2008, que trata do controle da pureza de vacinas.

Tabela 04 – Distribuição cronológica da reatividade a anticorpos contra PNC do VFA de bovinos de propriedades rurais, LVB/IB, 2002 a 2012.

ANO	I-ELISA 3 ABC/EITB		TOTAL GERAL	%
	NÃO REAGENTE	REAGENTES		
2002	1.006	290	1.296	22,4
2003	450	71	521	13,6
2004	6.027	1.139	7.166	15,9
2005	787	75	862	8,7
2006	3.327	341	3.668	9,3
2007	4.262	613	4.875	12,6
2008	1.862	136	1.998	6,8
2009	2.292	45	2.337	1,9
2010	5.314	151	5.465	2,8
2011	2.258	130	2.388	5,4
2012	4.061	68	4.129	1,6
TOTAL GERAL	31.646	3.059	34.705	8,8

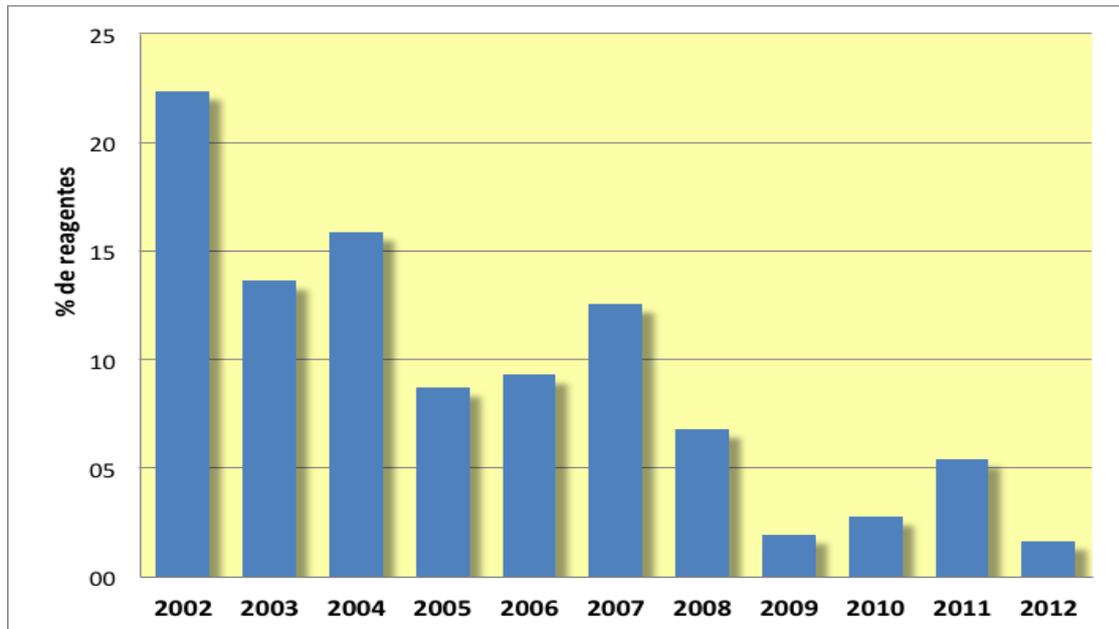


Gráfico 04 - Percentual de bovinos de propriedades rurais sororreagentes a anticorpos contra PNC do VFA, por ano, LVB/IB, 2002 a 2012.

A Tabela 05 e o Gráfico 05 mostram a evolução da reatividade por estrato etário dos bovinos testados procedentes de propriedades rurais. Foi observada alta reatividade nos seis primeiros meses, seguido de um baixo nível de reatividade entre 6 a 16 meses, tendo em vista o baixo número de vacinações, culminando com aumento sustentado na reatividade conforme o aumento da idade dos bovinos amostrados e conseqüentemente maior número de vacinações.

Tabela 05 - Frequência de bovinos de propriedades rurais sororreagentes para febre aftosa por estrato etário, LVB/IB, 2002 a 2012.

ESTRATO ETÁRIO (meses)	I-ELISA 3 ABC/EITB		TOTAL GERAL	%
	NÃO REAGENTE	REAGENTES		
1 (< 6)	2.477	411	2.888	14.2
2 (7 a 12)	4.463	79	4.542	1.7
3 (13 a 38)	7.099	445	7.544	5.9
4 (19 a 24)	7.742	1.155	8.897	13.0
5 (25 a 30)	1.568	140	1.708	8.2
6 (> 31)	5.037	479	5.516	8.7
TOTAL GERAL	28.386	2.709	31.095 *	8.7

* a diferença foi devido à exclusão de 3.610 resultados que não tinham a idade informada (NI)

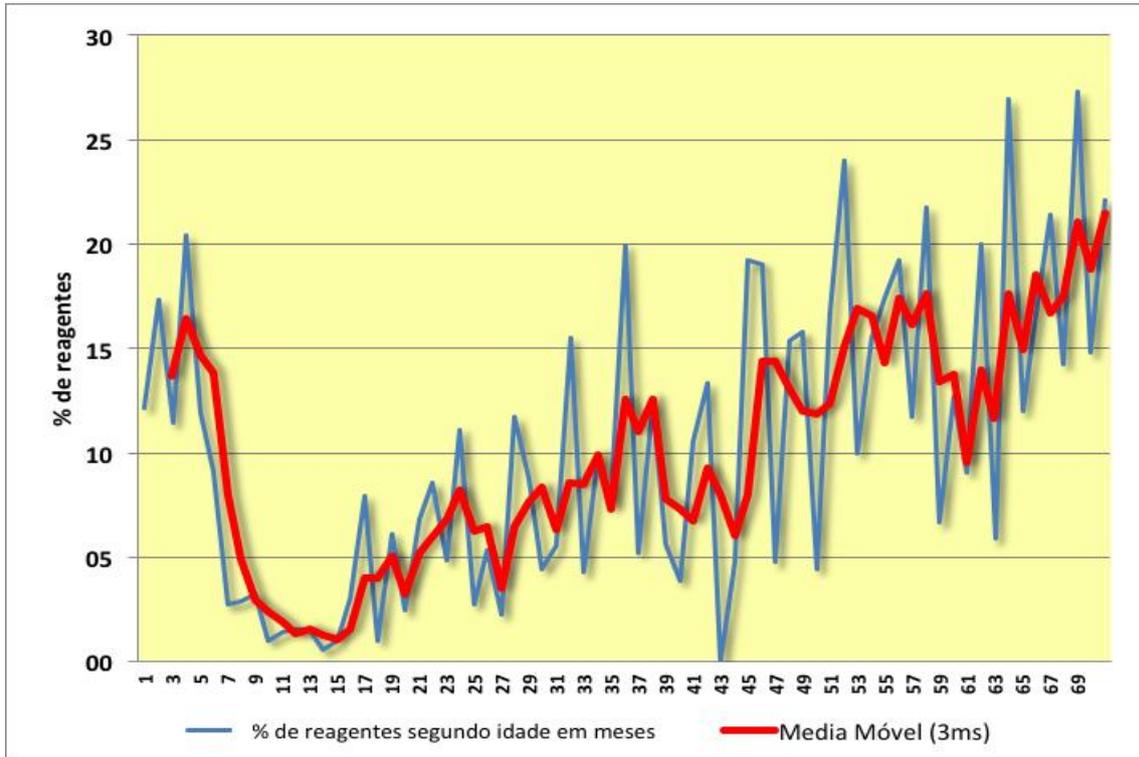


Gráfico 05 - Percentual de bovinos de propriedades rurais sororreagentes a anticorpos contra PNC do VFA, por meses de idade, LVB/IB, 2002 a 2012.

Quando agrupados esses animais por estrato etário os resultados também se apresentam da mesma maneira, ou seja, alta reatividade em idade menor que 6 meses (estrato 1), o que nos permite deduzir que se trata de imunidade passiva (colostró). Depois a reatividade diminui nas idades de 7 a 18 meses (estratos 2 e 3) e logo começa a aumentar nas categorias com idade maior devido ao número de vacinações, conforme pode ser observado também no Gráfico 06.

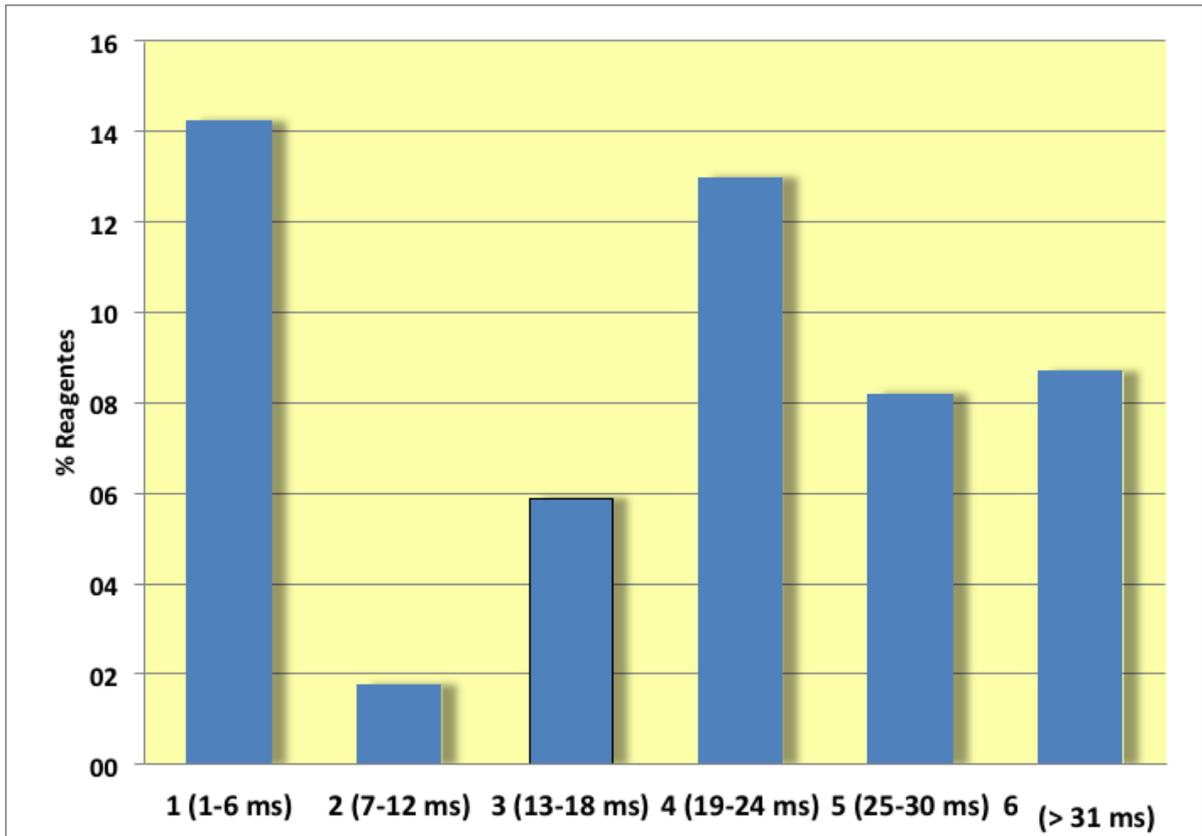


Gráfico 06 - Percentual de bovinos de propriedades rurais sororreagente a anticorpos contra PNC do VFA, por estrato etário, LVB/IB, 2002 a 2012.

O bovino recém-nascido é desprovido de anticorpos e desta forma particularmente sensível às infecções, adquirindo proteção imunológica somente após a ingestão do colostro (SANTOS, G. T. 1999). Os bovinos tem a capacidade de absorção intestinal de IgG nas primeiras horas após o nascimento conforme demonstra o Gráfico 07.

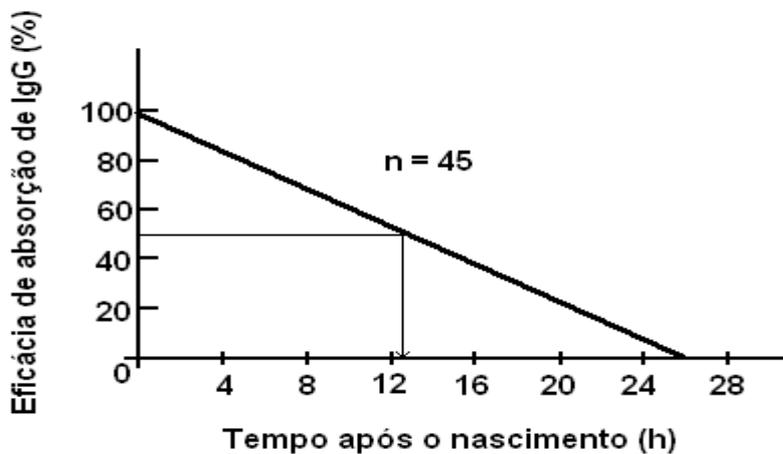


Gráfico 07 - Capacidade de absorção intestinal de IgG. Fonte: Cabello & Leveux (1978)

Na Tabela 06 e Gráfico 08 estão apresentados os resultados da reatividade para as PNC do VFA por sexo dos bovinos criados em propriedades rurais, nota-se que embora o padrão de reatividade seja semelhante ao Gráfico 06, ou seja, alto no estrato 1 e baixa entre estratos 2 e 3, com elevação e manutenção nos estratos 4 a 6, existindo uma clara diferença entre as respostas de acordo com o sexo, o que não era perceptível nos bovinos de Centrais de Coleta, conforme demonstrado na Tabela 08 e detalhado estatisticamente no item 5.4. É possível que essa discrepância da reatividade esteja associada ao estado gestacional em que se encontravam as fêmeas quando da colheita da amostra.

Embora não esteja bem evidenciado e tampouco existem experimentos dirigidos para estudar esse fenômeno em bovinos, observações pessoais realizadas por profissionais da área sugerem que vacas em gestação ou em lactação têm anticorpos humorais em nível superior a bovinos normais (informação pessoal)².

De acordo com Allende, 2013 o PANAFTOSA e os países do continente não utilizam bovinos fêmeas nas provas destinadas a avaliar a potência da vacina contra FA, exatamente por já ter sido caracterizado informalmente a maior reatividade nas fêmeas (informação pessoal)².

Estudos realizados em humanos e roedores mostraram que fêmeas tem característica de montar uma resposta imune mais alta do que os machos (KLEIN et al., 2010). Durante o ciclo reprodutivo feminino e particularmente durante a gestação os níveis de progesterona e 17 β -estradiol aumentam. O incremento nos níveis hormonais induzem os linfócitos a sintetizar o fator PIBF (progesterone-induced binding factor) o qual influencia na diferenciação de células CD4 T e Th2. Níveis aumentados de Th2 estão relacionados com o aumento nas respostas de anticorpos (KLEIN et al., 2010).

Os estrógenos tem efeito na produção de citocinas e quemoquinas promovendo respostas do tipo anti-inflamatórias o que confere a fêmea proteção frente às infecções virais (observações em humanos). A atividade cíclica do ovário de mulheres normais induz mudanças nos níveis de estrógeno, o que por sua vez influencia o perfil da resposta imune. Baixos níveis de estrógeno estão associados com resposta imune mediada por células promovendo a produção de citocinas com atividade antiviral. Por outro lado na etapa do ciclo onde o nível de estrógeno é alto, está associado com o incremento de células tipo TH2 e a produção de citocinas que promovem imunidade do tipo humoral (FISH, 2008).

Diferenças no sistema imune de fêmeas e machos não são atribuídas unicamente às diferenças hormonais, mas com uma relação com o cromossomo X. Neste cromossomo existem vários genes que regulam a atividade do sistema imune (FISH, 2008). Recentemente

² ALLENDE R.M. Sororreatividade ligada ao sexo. Mensagem recebida por guilherme.marques@agricultura.gov.br em 29 de marco de 2013.

abriu um campo de investigação sobre o papel dos micro-RNAs (miRNAs) como imunomoduladores. Do total de micro-RNAs (miRNAs) contidos no genoma humano, aproximadamente, 10% encontram-se no cromossoma X e nenhum cromossoma Y. Isto sugere que os miRNAs podem influenciar a resposta imune, o que explicaria a diferença entre os sexos (PINHEIRO et al, 2011)

Tabela 06 - Frequência de bovinos de propriedades rurais sororreagentes a anticorpos contra PNC do VFA, por sexo, LVB/IB, 2002 a 2012.

SEXO	I-ELISA 3 ABC/EITB		TOTAL GERAL	%
	NÃO REAGENTE	REAGENTES		
FÊMEA	18.511	2.478	20.989	11,81
MACHO	12.105	464	12.569	3,69
NÃO INFORMADO	1.030	117	1.147	10,02
TOTAL GERAL	31.646	3.059	34.705	8,81

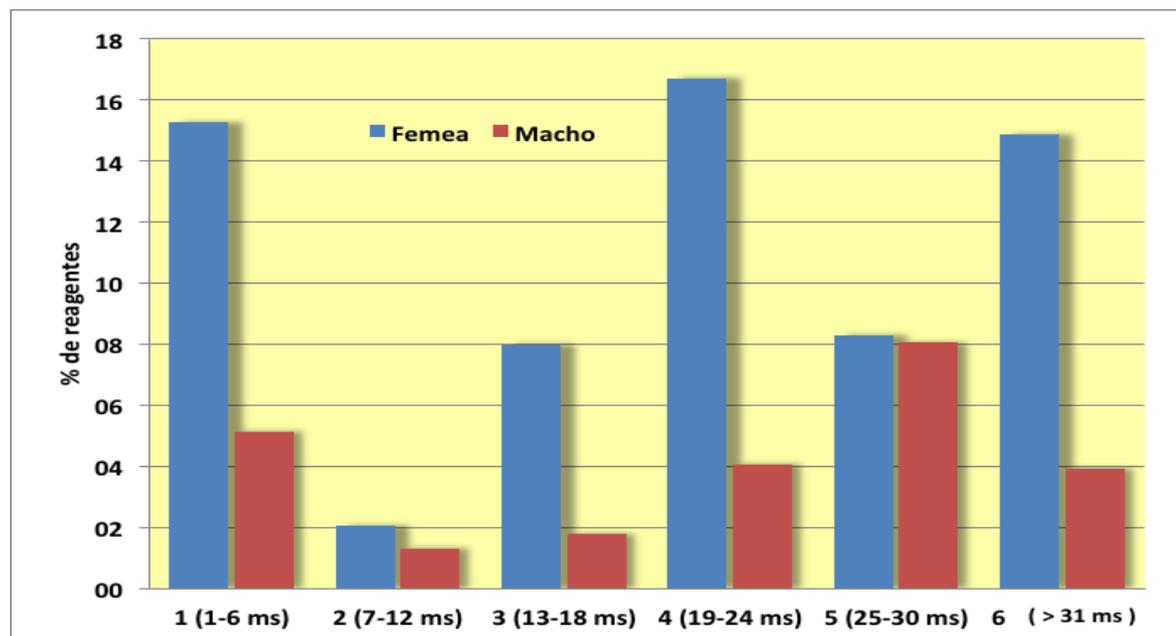


Gráfico 08 - Percentual de bovinos de propriedades rurais sororreagentes a anticorpos contra PNC do VFA, por estrato etário e sexo, LVB/IB, 2002 a 2012.

Quando se segregou a mesma população por sexo (macho e fêmea) confrontando com o número de vacinações observou-se algo inusitado, pois a reatividade das fêmeas foi muito superior em relação aos machos, em particular a partir da terceira vacinação, destacando essa discrepância também na quinta e sétima vacinação, quando coincidentemente, em média, as fêmeas estão maduras sexualmente.

Comparando esses resultados com os encontrados em fêmeas de rebanhos de Centrais de Coleta de mesma idade, observou-se que as fêmeas oriundas destes locais têm menos que a metade da reatividade que as fêmeas bovinas procedentes de propriedades rurais, provavelmente pelo fato de que estas não são submetidas a processos reprodutivos, mas destinadas a coleta de embriões, manequins e utilizadas em aulas práticas de cursos de Inseminação Artificial.

Tabela 07 - Frequência de bovinos de propriedades rurais sororreagentes a anticorpos contra PNC do VFA, segundo sexo e estrato etário, LVB/IB, 2002 a 2012.

ESTRATO ETÁRIO (MESES)	I-ELISA 3 ABC/EITB					
	FÊMEAS			MACHOS		
	REAGENTE	TOTAL	%	REAGENTE	TOTAL	%
1 (<6)	396	2.593	15.3	15	292	5.1
2 (7-12)	53	2.587	2.0	25	1.924	1.3
3 (13-18)	399	4.994	8.0	45	2.537	1.8
4 (19-24)	1.046	6.253	16.7	105	2.586	4.1
5 (25-30)	105	1.266	8.3	33	410	8.0
6 (> 31)	357	2.400	14.9	122	3.116	3.9
TOTAL GERAL	2.356	20.093	11,7	345	10.865	3,2

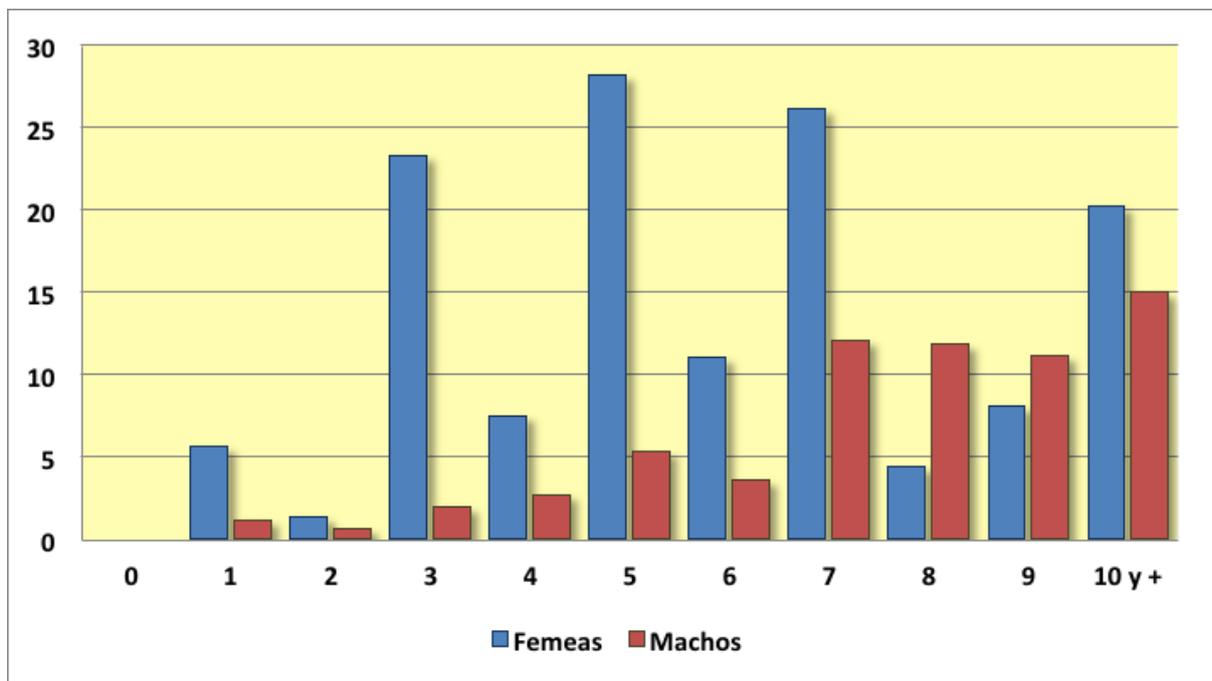


Gráfico 09 - Percentual de bovinos de propriedades rurais sororreagentes a anticorpos contra PNC do VFA, por sexo e por número de vacinações, LVB/IB, 2002 a 2012.

Observa-se no Gráfico 10 uma diminuição da reatividade no decorrer do período estudado, tanto para fêmeas como para os machos, havendo uma redução em 2010 de quase a metade em relação a 2007, e muito inferior que o período compreendido entre 2002 a 2006. Isso demonstra os esforços dos laboratórios para purificar as vacinas contra febre aftosa, tendo em vista a necessidade e as cobranças legais.

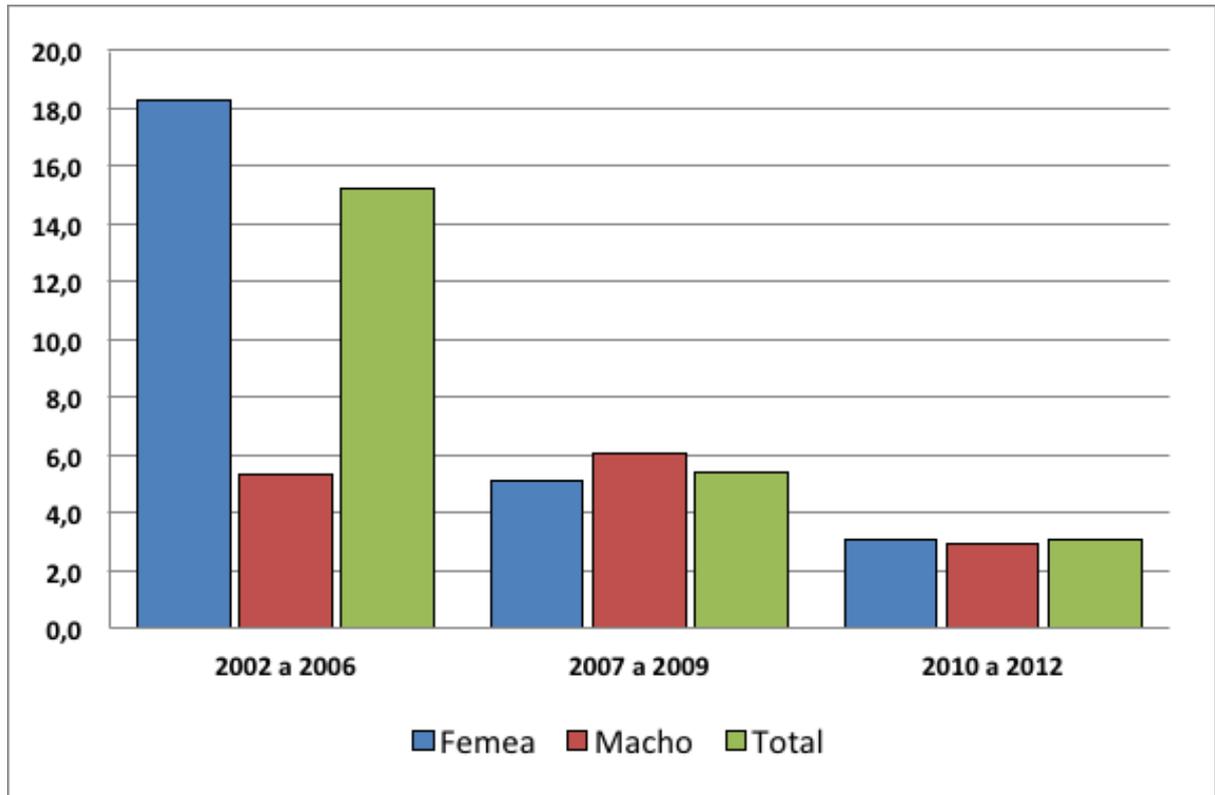


Gráfico 10 - Percentual de bovinos de propriedades rurais sororreagente a anticorpos contra PNC do VFA, por sexo e por intervalo temporal, LVB/IB, 2002 a 2012.

No Gráfico 11 foi demonstrada a reatividade de acordo com a finalidade do exame e o sexo dos bovinos amostrados. Maior reatividade foi observada em bovinos que foram exportados, quando comparados com os destinados à movimentação nacional, permitindo-nos deduzir que essa reatividade maior está associada a idade mais avançada dos bovinos exportados, bem como a maior proporção de fêmeas maduras sexualmente para essa finalidade (exportação).

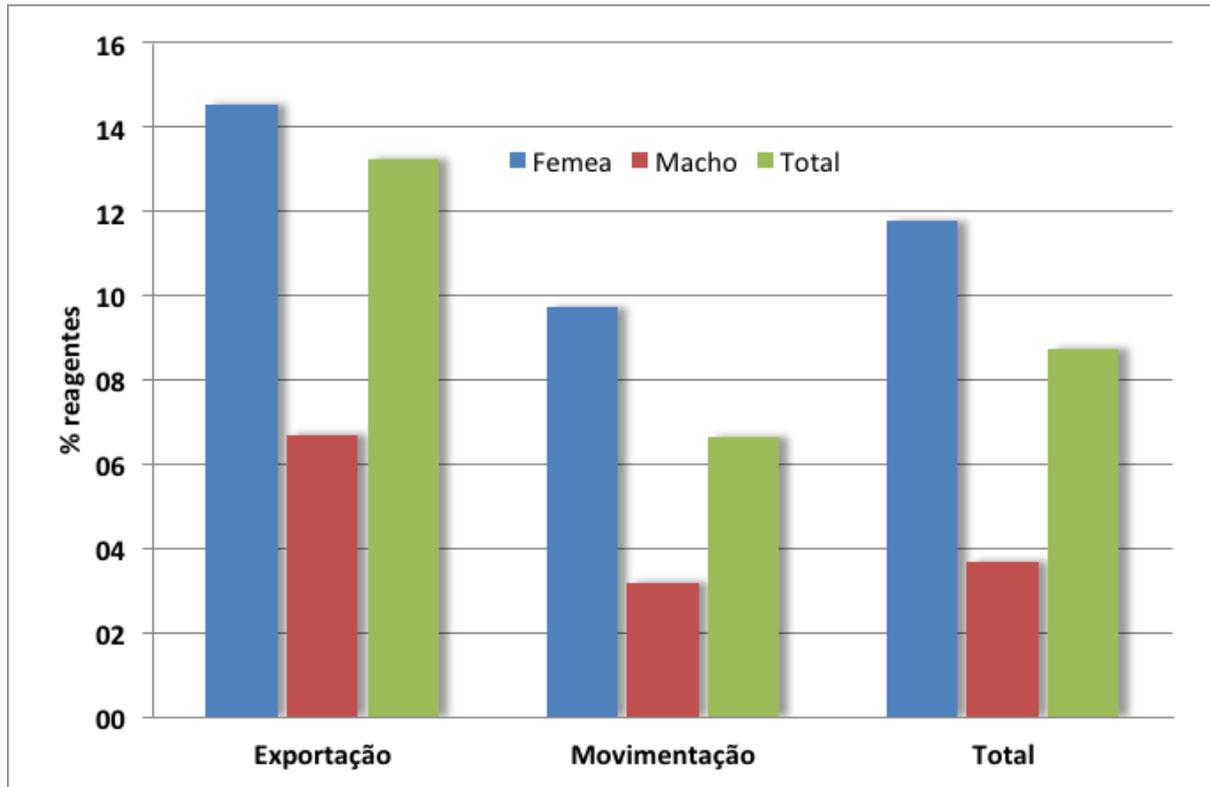


Gráfico 11 - Percentual de bovinos de propriedades rurais sororreagente a anticorpos contra PNC do VFA, por finalidade e sexo, LVB/IB, 2002 a 2012.

O Gráfico 12 demonstra a reatividade por ano e por sexo dos bovinos amostrados. Para os machos houve uma tendência de redução com o avançar dos anos, porém para as fêmeas houve uma queda abrupta a partir de 2008, com aumento em 2011 da reatividade, e uma nova queda em 2012. No geral, pode-se concluir que há uma tendência na diminuição da reatividade em ambos os sexos, o que é mais evidente a partir do ano de 2008.

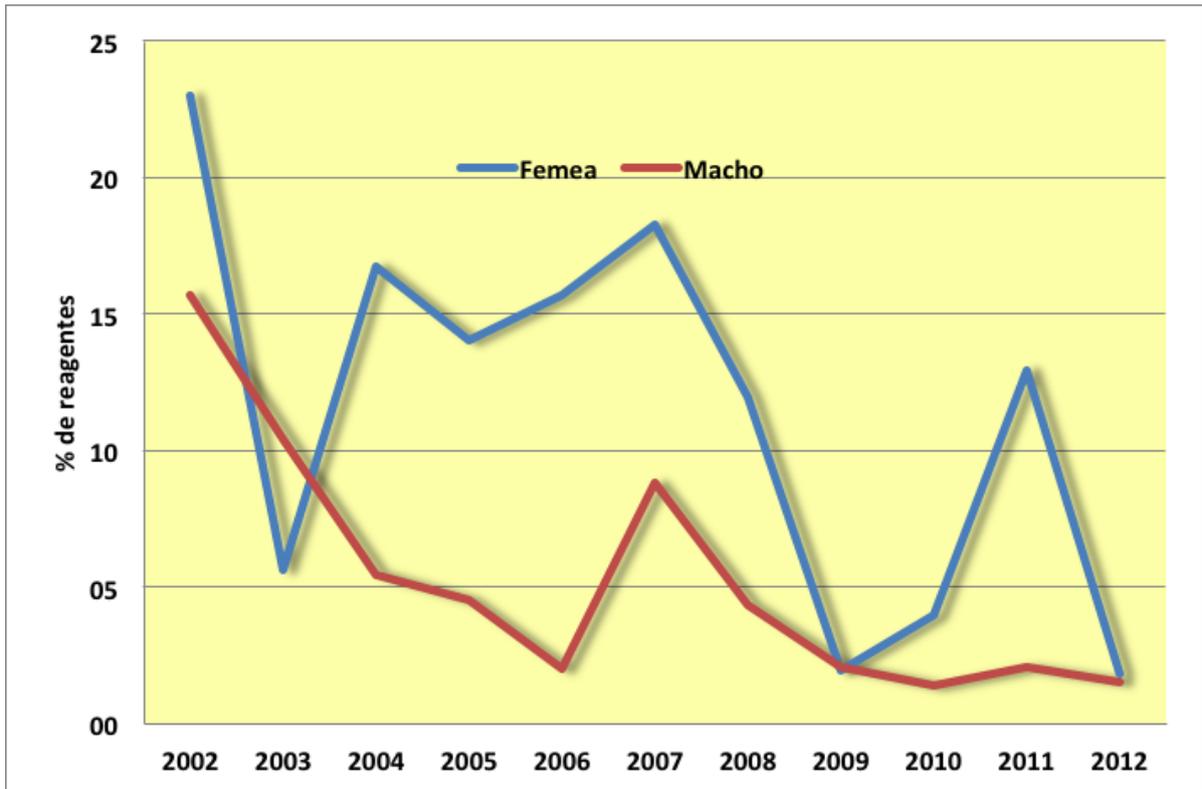


Gráfico 12 - Percentual de bovinos de propriedades rurais sororreagente a anticorpos contra PNC do VFA, por ano e sexo, LVB/IB, 2002 a 2012.

5.2 Bovinos de Centros de Coleta e Processamento de Sêmen e Embriões

De forma geral os resultados da reatividade a PNC do VFA em bovinos procedentes dos Centros de Coleta e Processamento de Sêmen e Embriões (Centrais de Coleta) demonstraram um índice semelhante (8,2%) de reatividade comparada com os bovinos de propriedades rurais (8,8%), conforme demonstrado na Tabela 03.

No Gráfico 13 observa-se, a partir do ano de 2008, uma tendência consistente à diminuição da reatividade que está vinculada aos ajustes da purificação devido a mudança da normativa que ocorreu em 2008, conforme observado no caso de bovinos procedentes de propriedades rurais.

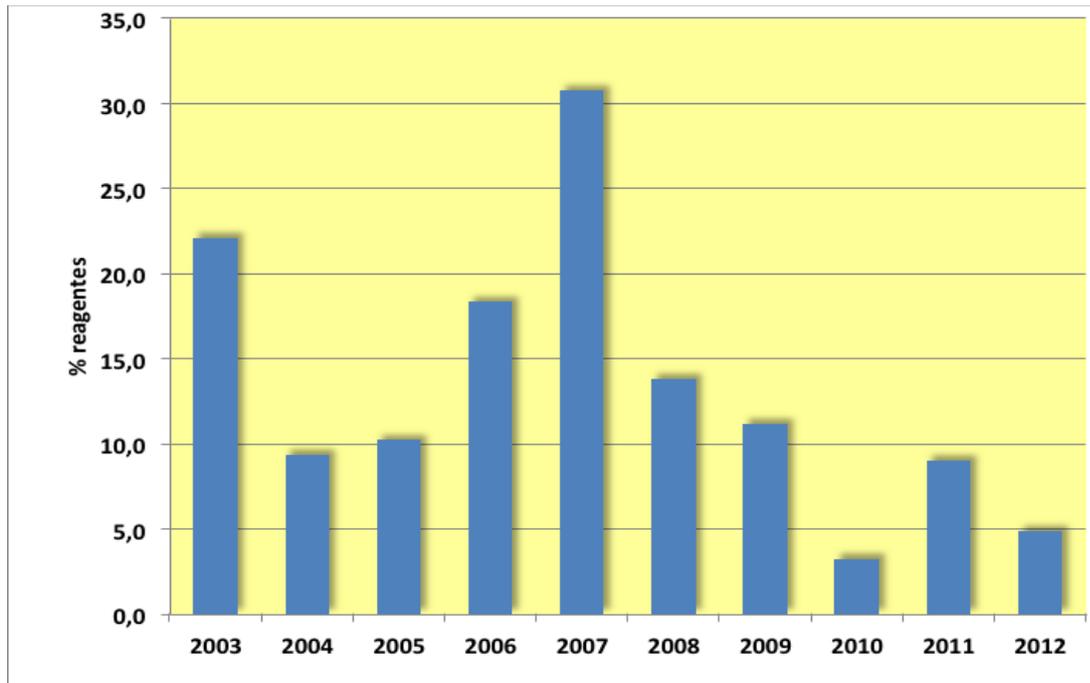


Gráfico 13 - Percentual de bovinos de centrais de coleta sororreagente a anticorpos contra PNC do VFA, por ano, LVB/IB, 2003 a 2012.

No Gráfico14 se observa um incremento da reatividade segundo o aumento do número de vacinações dos bovinos procedentes das Centrais de Coleta examinados. Isto é consistente com o encontrado nos bovinos não pertencentes as Centrais de Coleta, e esta relacionada à maior chance de estimulação para produzir anticorpos anti-PNC que recebem os bovinos a medida que aumenta a quantidade de vacinações e a idade dos mesmos.

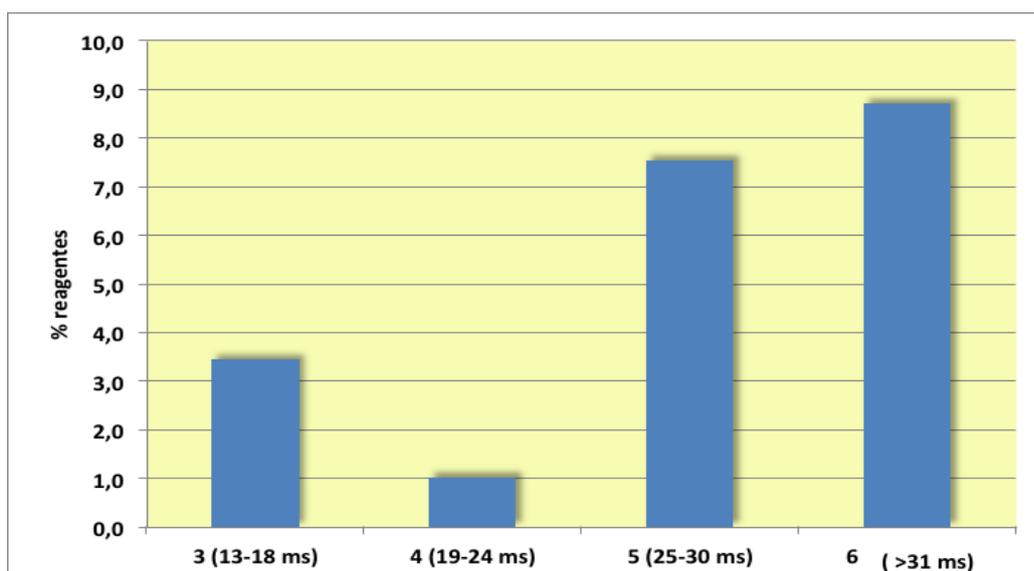


Gráfico 14 - Percentual de bovinos de centrais de coleta sororreagente a anticorpos contra PNC do VFA, por estrato etário, LVB/IB, 2002 a 2012.

Na Tabela 08 se observa que não existe diferença do comportamento sorológico entre fêmeas e machos de bovinos procedentes de Centrais de Coleta. Cabe destacar que o perfil de idade das fêmeas existentes nesses estabelecimentos são todas maiores de 36 meses, e elas não são submetidas ao processo reprodutivo (prenhes), já que são usadas para outras finalidades.

Tabela 08 - Distribuição dos bovinos de centrais de coletas sororreagentes a anticorpos contra PNC do VFA, por sexo, LVB/IB, 2002 a 2012.

SEXO	I-ELISA 3 ABC/EITB		TOTAL GERAL	%
	NÃO REAGENTE	REAGENTES		
FÊMEA	700	62	762	8,1
MACHO	2932	263	3.195	8,2
TOTAL GERAL	3.632	325	3.957	8,2

5.3 Monitoramento Soro Epidemiológico

Na análise geral do banco de dados do LVB/IB se observou alta frequência de bovinos sororreagentes, quando comparado com os estudos dos inquéritos/monitoramentos soro epidemiológicos realizados pelo MAPA para certificação de áreas livres de febre aftosa, quando são amostrados bovinos jovens com idade inferior a 24 meses.

Este fato pode ser evidenciado pelas análises realizadas no LVB/IB em 2002 com a finalidade de monitoramento onde se constatou apenas 2,75% de reatividade quando comparado com 22,4% obtido no mesmo ano em bovinos destinados a exportação e movimentação nacional (Tabela 09).

Tabela 09 - Distribuição dos bovinos sororreagentes a anticorpos contra PNC do VFA, por finalidade, LVB/IB, 2002.

FINALIDADE	NEGATIVOS	POSITIVOS	%
MONITORAMENTO	1.484	42	2,75
MOVIMENTACAO	1.006	290	22,4
TOTAL	2.490	332	13,33

Isto indica presença residual de PNC na vacina, e que após múltiplas vacinações, os bovinos com maior idade respondem significativamente mais a estas proteínas. Tal consideração pode ser feita pelo fato de que todos os bovinos reagentes às PNC do VFA, neste ano foram oriundos da zona livre de febre aftosa com vacinação reconhecida

internacionalmente pela OIE, além disso, todos os animais reagentes foram investigados de acordo com o preconizado pelo Código da OIE e foi descartada a presença de circulação viral.

5.4 Búfalos

A tabela seguinte demonstra o comportamento sorológico por estado analisado, de 16.372 soros da espécie bubalina oriundos quase na sua totalidade (95%) do Estado do Pará, em especial da Ilha do Marajó, que ainda não é reconhecido como livre de febre aftosa.

Observa-se ainda uma sororreatividade muito baixa (0,48%), o que pode ser explicado por três fatores:

- 1- a vacinação nessa parte do Brasil é anual, em etapas que variam de 45 a 60 dias, pois as características geográficas só possibilitam o manejo dos animais durante período limitado do ano, conforme demonstra a Figura 05;
- 2- o sistema I-Elisa 3ABC e EITB foi desenvolvido inicialmente para testar anticorpos contra PNC do VFA em bovinos, e posteriormente validado para búfalos, contudo o conjugado utilizado no sistema (anticorpo anti-IgG de bovino com peroxidase) é menos sensível para esta espécie devido a menor identidade; e
- 3- por características intrínsecas de menor resposta imunológica relacionada a espécie bubalina.

Tabela10 - Distribuição dos búfalos sororreagentes a anticorpos contra PNC do VFA por estado de origem, LVB/IB, 2002 a 2012.

ESTADO DE ORIGEM	I-ELISA 3 ABC/EITB		TOTAL GERAL	%
	NÃO REAGENTE	REAGENTE		
MINAS GERAIS - MG	272	0	272	0
PARA – PA	15.577	67	15.644	0,43
PERNAMBUCO – PE	36	0	36	0
RIO GRANDE DO SUL - RS	5	0	5	0
SAO PAULO - SP	404	11	415	2,65
TOTAL GERAL	16.294	78	16.372	0,48

5.5 Análises Estatísticas

Para análise estatística dos dados foram recodificadas em categorias as variáveis qualitativas de acordo com o nível de positividade observado nos bovinos oriundos de

propriedades rurais, em ordem crescente de risco, cujo resultado obtido está expresso na Tabela 11.

Tabela 11—Análise estatística das amostras sororreagentes a anticorpos contra PNC do VFA, por sexo e finalidade, LVB/IB, 2002 a 2012.

VARIÁVEIS QUALITATIVAS	CATEGORIA	INDICE DE POSITIVIDADE (%)
FINALIDADE	TRÂNSITO	6,6%
	EXPORTAÇÃO	13,5%
SEXO	MACHO	3,7%
	FÊMEA	11,8%

Na análise univariada os resultados no teste do χ^2 estão descritos abaixo:

- FINALIDADE: $\chi^2 = 445,09$ ($p < 0,001$);
- SEXO: $\chi^2 = 647,18$ ($p < 0,001$).

Ambas foram selecionadas para a realização da análise multivariada por regressão logística, sendo que a variável idade foi excluída, pois foi observada correlação direta com a variável número de vacinações ($r = 0,821$, $p < 0,001$).

As variáveis “número de vacinações” e “intervalo entre coleta e vacinação” não apresentaram distribuição normal no teste de Kolomgorov-Smirnov (ambas apresentaram $p < 0,001$), portanto as medianas foram comparadas através do teste não paramétrico Mann-Whitney, cujos resultados são os apresentados a seguir:

- NÚMERO DE VACINAÇÕES: maior no grupo de bovinos reagentes ($p < 0,001$);
- INTERVALO ENTRE COLETA E VACINAÇÃO: maior no grupo de bovinos não reagentes ($p < 0,001$).

Conforme pode ser observado nos dados apresentados anteriormente existe uma correlação estatisticamente significativa entre o número de vacinas aplicadas nos bovinos analisados e o aparecimento de animais reagentes. Assim como se observa que quanto maior o intervalo entre a colheita de amostra e a vacinação menor o número de animais reagentes.

Para a finalidade exportação, pode-se dizer que há 1,31 mais chances do animal ser positivo se o protocolo de teste for aplicado em bovinos neste tipo de movimentação. Este tipo de interpretação pode ser feito também para a variável “sexo”, onde há 4,94 mais chances do animal ser positivo se o protocolo de teste for aplicado em fêmeas.

Conforme tabela seguinte (Tabela 12) para análise multivariada por regressão logística forma selecionadas as variáveis apresentadas, foi excluída a variável idade, pois foi

observada correlação direta com a variável “número de vacinações” ($r = 0,821$, $p < 0,001$), ou seja, quanto mais velho o animal, maior o número de doses recebidas.

Tabela 12 - Modelo de regressão logística final, LVB/IB, 2002 a 2012.

VARIÁVEIS QUALITATIVAS	p	OR	IC 95% OR
Finalidade Exportação*	0,001	1,31	1,11 – 1,54
Número de Vacinação	< 0,001	1,19	1,15 – 1,24
Intervalo entre Coleta e Vacinação	< 0,001	0,991	0,989 – 0,993
Sexo – Fêmeas*	< 0,001	4,94	3,90 – 6,24

* Variável categórica.

No modelo de análise por regressão logística foram testadas as variáveis categóricas frente a variável dependente, neste caso, à resposta sorológica positiva para PNC no teste de Elisa 3ABC. Neste tipo de análise é possível estabelecer um modelo preditivo para variáveis categóricas como as apresentadas neste trabalho. O resultado obtido nesta análise foi $r^2 = 17,1\%$, ou seja, este coeficiente de correlação significa que 17,1% dos positivos ao protocolo de testes são explicados por estas variáveis, (finalidade e sexo) sugerindo que outras investigações devem ser efetuadas para aprofundamento da questão talvez, sob condições controladas e não com amostras tomadas a campo, uma vez que Allende (comunicação pessoal) e Klein et. al, também observaram a influência do gênero (sexo) na reação à vacina contra febre aftosa e por consequência nos resultados ao teste Elisa 3ABC.

No modelo logístico para as variáveis quantitativas (contínuas), na interpretação da OR por indivíduo, foram observados os seguintes resultados quanto ao:

- NÚMERO DE VACINAÇÕES: há 1,19 mais chance do animal ser positivo para cada vacinação a mais, considerando que as demais variáveis sejam iguais.
- INTERVALO ENTRE COLETA E VACINAÇÃO: há 0,991 menos chance de o animal ser positivo para cada dia a mais neste intervalo, considerando que as demais variáveis sejam iguais.

Confirmando desta forma as análises preliminares realizadas no banco de dados do LBV/IB, assim observações de campo e reforçando a recomendação do PANAFETOSA que esta ferramenta diagnóstica seja aplicada em animais até 24 meses (PANAFETOSA 2011).

Para bovinos vacinados de áreas livres com vacinação sistemática, os valores de especificidade diagnóstica podem variar conforme o grau de pureza das vacinas no que se

refere ao conteúdo de PNC, assim como em função ao número de vacinações (PANAFTOSA, 2012).

6. CONCLUSÕES

Portanto, podemos concluir mediante as análises promovidas no banco de dados do LVB/IB, de 2002 a 2012, e a experiência brasileira em relação a esse tema, que:

1. Apesar do sistema I-Elisa 3ABC/EITB ter sido validado para bovinos e búfalos jovens (< 24 meses), este ainda é o melhor método de diagnóstico para impedir a movimentação de possíveis portadores de vírus de febre aftosa oriundos de rebanhos vacinados independentemente da idade, desde que seja considerado todo o contexto sanitário e epidemiológico envolvido;
2. Considerando o período em estudo, a proporção de animais sororreagentes no sistema I-Elisa 3ABC/EITB aumentou conforme o número de vacinações;
3. Os bovinos menores de 6 meses de idade tiveram alta taxa de reatividade às PNC do VFA o que é indicativo de imunidade passiva (ingestão de colostro) proveniente de fêmeas multivacinadas;
4. Os resultados sugerem a efetividade do cumprimento da Instrução Normativa N° 50, no que diz respeito à redução da interferência vacinal em testes diagnósticos para a febre aftosa no Brasil;
5. Os bubalinos mostraram reatividade às PNC do vírus da febre aftosa menor que os bovinos provavelmente devido ao manejo, a sensibilidade do método e a característica de resposta imunológica dessa espécie;
6. O ciclo hormonal das fêmeas parece interferir diretamente na capacidade de resposta aos anticorpos contra PNC do VFA, necessitando de investigações no aprofundamento da questão, sob condições controladas e não somente com amostras de conveniência.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AARLE, P V. The use of a 3ABC marker-test for FMD. 22nd Conference of the OIE Regional Commission for Asia, the Far East and Oceania. P 1-11, 2001.
- ABIEC¹. Associação Brasileira das Indústrias Exportadoras de Carne. Exportações Brasileiras de Carne Bovina. Brazilian Beef Exports. Fonte / Source: SECEX-MDIC, 2013. Disponível em: http://www.abiec.com.br/download/relatorioexportacao2012_jan_dez.pdf. Acesso em: 13/03/2013.
- ABIEC². Associação Brasileira das Indústrias Exportadoras de Carne. Multimídia. Notícias, 2013. Disponível em: <http://www.abiec.com.br/noticia.asp?id=848>. Acesso em: 13/03/2013.
- ABIEC - Associação Brasileira das Indústrias Exportadoras de Carne. EXPORTAÇÃO BRASILEIRA DE CARNE BOVINA, 2011. Disponível em: http://www.abiec.com.br/img/Upl/fluxo_por.pdf. Acesso em: 13/03/2013.
- ABIPECS - Associação Brasileira da Indústria Produtora e Exportadora de Carne Suína. Produção Brasileira de Carne Suína, 2012. <http://www.abipecs.com.br/>. Acesso em: 10/02/2013.
- BERGMANN I.E., MALIRAT V., NEITZERT E., PANIZUTTI N., SANCHEZ C. & FALCZUK A. Improvement of serodiagnostic strategy for foot and mouth disease virus surveillance in cattle under systematic vaccination: a combined system of an indirect ELISA-3ABC with an enzyme-linked immunoelectrotransfer blot. Arch. Virol., 145, 473–489, 2000.
- BRASIL¹ (2007). Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa nº 44 de 02/10/2007. Disponível em: <http://extranet.agricultura.gov.br/sislegis-consulta/consultarLegislacao.do?operacao=visualizar&id=18117>. Acesso em 13/03/2013.
- BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, Departamento de Saúde Animal – DSA (2005). *Orientações para fiscalização do comércio de vacinas contra a febre aftosa e para controle e avaliação das etapas de vacinação*. 31 p, 2005. Disponível em: <http://www.agricultura.gov.br/>. Acesso em: 10/02/2013.
- BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Monitoramento sorológico para avaliação da eficiência da vacinação contra a febre aftosa na zona livre - 2011. Disponível em: http://www.agricultura.gov.br/arq_editor/file/Relatorio_avaliacao_eficiencia_vacinal_ZL_2010_final_2.pdf. Acesso em: 10/02/2013.
- BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa n. 50, de 23 de setembro de 2008. Aprovar o Regulamento Técnico para a Produção, Controle da Qualidade, Comercialização e Emprego de Vacinas Contra a Febre Aftosa. Diário Oficial da União, 24 set. 2008. Disponível em: <http://sistemasweb.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>. Acesso em 15/03/2013.

- BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa nº 01, de 16 de janeiro de 2007, publicada no Diário Oficial da União, 17/01/2007. Aprovar critérios para credenciamento, reconhecimento, extensão de escopo e monitoramento de laboratórios. Diário Oficial da União, 17 de janeiro de 2007. Disponível em: <<http://www.agricultura.gov.br/>> Acesso em: 10 fev. 2013.
- BRASIL¹. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. SISLEGIS. Disponível em: (<http://extranet.agricultura.gov.br/sislegisconsulta/consultarLegislacao.do?operacao=visualizar&id=18117>). Acesso em: 13/03/2013
- BRASIL². Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. SISLEGIS. Decreto nº 5.741, de 30 de março de 2006. Disponível em: <http://sistemasweb.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>. Acesso em: 13/03/2013.
- BRASIL³. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Evolução geográfica do processo de implantação de zona livre de febre aftosa no Brasil. 2013 Disponível em: http://www.agricultura.gov.br/arq_editor/file/Evolucao_z_livre_mai2012.pdf. Acessado em 13/03/2013.
- BRASIL⁴. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Classificação de risco para febre aftosa e zona livre da doença – 2010. Disponível em: http://www.agricultura.gov.br/arq_editor/file/Classifica%C3%A7%C3%A3o%20de%20Risco%20Febre%20Aftosa%20%20outubro%202010.pdf. Acesso em: 13/03/2013.
- BRASIL⁵. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Mercado Interno – Transito de Bovinos. Disponível em: <http://www.agricultura.gov.br/animal/mercado-interno/transito>. Acesso em 13/03/2013.
- BRASIL⁶. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Caprinos e ovinos. Disponível em: <http://www.agricultura.gov.br/animal/especies/caprinos-e-ovinos>. Acesso em 13/03/2013.
- BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Credenciamento do laboratório do Instituto Mineiro de Agropecuária – IMA, 2011. Disponível em: http://www.agricultura.gov.br/arq_editor/file/Aniamal/Laborat%C3%B3rios/Diagnostico%20Animal/Minas%20Gerais/Modelo%20para%20P%20A1gina%20DIA%20IMA%2011-07-2011.pdf. Acesso em 13/03/2013.
- BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Credenciamento do laboratório do Instituto Biológico de São Paulo, 2010. Disponível em: http://www.agricultura.gov.br/arq_editor/file/Aniamal/Laborat%C3%B3rios/Diagnostico%20Animal/S%C3%A3o%20Paulo/Dados%20p%20p%C3%A1gina%20DIA%20S%C3%A3o%20Paulo%2013-02-2013.pdf. 2010. Acesso em 13/03/2013.
- BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Credenciamento do Disponível em: http://www.agricultura.gov.br/arq_editor/file/Aniamal/Laborat%C3%B3rios/Diagnostico%20Animal/Mato%20Grosso%20do%20Sul/Esopo%20p%20p%C3%A1gina%20IAGRO%20Extens%C3%A3o%2012-11-2010.pdf . Acesso em 13/03/2013.

- BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Saúde Animal. Programa Nacional de Erradicação da Febre Aftosa. Disponível em <http://www.agricultura.gov.br/animal/sanidade-animal/programas/febreaftosa>. Acesso em 13/03/2013.
- BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Saúde Animal. Programa Nacional de Erradicação da Febre Aftosa. .Estratégias de vacinação contra febre Aftosa no Brasil, 2012. Disponível em: http://www.agricultura.gov.br/arg_editor/file/Estrat%C3%A9gias%20de%20vacina%C3%A7%C3%A3o_nov_2012.pdf. Acesso em 15/03/2013.
- BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Saúde Animal. Programa Nacional de Erradicação da Febre Aftosa, 2013. Disponível em http://www.agricultura.gov.br/arg_editor/file/Aniamal/programa%20nacional%20sanidade%20aftosa/PNEFA_Responsabilidades%20Compartilhadas.pdf. Acesso em 15.03.2013.
- BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Portaria n.º 153 de 27 de abril de 2000. Declara a zona formada pelos Estados do Rio Grande do Sul e Santa Catarina como zona livre de febre aftosa, sem vacinação, 2000. Disponível em: Acesso em 14.03.2013.
- BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Departamento de Inspeção de Produtos de Origem Animal – DIPOA. SIGSIF – Sistema de Informações Gerenciais do SIF. Quadro de Distribuição de Estabelecimentos por Categoria/UF, 2013. Disponível em: <http://sigsif.agricultura.gov.br/>. Acesso em 15/03/2013.
- BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Saúde Animal. Programa Nacional de Erradicação da Febre Aftosa. Resultados da vacinação contra Febre Aftosa do 1º e 2º semestre de 2012 – Brasil, 2012. Disponível em: [http://www.agricultura.gov.br/arg_editor/file/Fechamento_Vac_1%C2%AA%20etapa_11_set_2012\(2\).pdf](http://www.agricultura.gov.br/arg_editor/file/Fechamento_Vac_1%C2%AA%20etapa_11_set_2012(2).pdf). Acesso em 15/03/2013.
- BROCCHI, E. et al. Diagnostic potential of MAB-based ELISAs for antibodies to non-structural proteins of foot-and-mouth disease virus to differentiate infection from vaccination. *Vet. Q.*, v. 20 (Suppl. 2), p. S20-24, 1997.
- CEZAR, I. M. et al. EMBRAPA. Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. A pecuária brasileira, com ênfase no regime alimentar e sistemas de produção. 2011. p. 1-24.
- CULTURAL BRASIL. A Carta, de Pero Vaz de Caminha. Edição de base: Carta a El Rei D. Manuel, Dominus: São Paulo, 1963. NUPILL - Núcleo de Pesquisas em Informática, Literatura e Linguística © LCC Publicações Eletrônicas. Disponível em: <http://www.culturabrasil.org/zip/carta.pdf>. Acesso em 13/03/2013.
- De DIEGO, M. et al. The non-structural polyprotein 3ABC of foot-and-mouth disease virus as a diagnostic antigen in ELISA to differentiate infected from vaccinated cattle. *Arch. Virol.*, v. 142, p. 2021-2033, 1997.
- DOMINGO, E. et al. Foot-and-mouth disease virus. *CIMID*, v. 25, p. 297–308, 2002.

- FAO. Organização das Nações Unidas para a Alimentação e Agricultura. El estado mundial de la agricultura y la alimentación. La ganadería, a examen. 2009. Disponível em: <http://www.fao.org/catlog/inter-s.htm>.
- FAO. Organização das Nações Unidas para a Alimentação e Agricultura. REPORT of the FAO / WORLD Bank Cooperative Program Investment Centre, volume II, 1984.
- FAO. Organização das Nações Unidas para a Alimentação e Agricultura. Memória. XXX Conferência Regional para América Latina e Caribe. Quarto Comunicado de Imprensa - Cúpula de Ministros e Doenças Bovinas. 2009.
- FISHE. N. The X-Files In Immunity: Sex-Based Differences Predispose Immune Responses Nature Reviews | Immunology Volume 8 | 737, September 2008
- GRUBMAN M. J., BAXT B. Foot-and-mouth disease. Clin. Microbiol.; 17(2): 465-93. Rev. 2004.
- HOUSE, J. A., HOUSE, C. A. Vesicular diseases. In: STRAW, B. E., D'ALLAIRE, S., MENGELING, W. L. et al. Disease of swine. Iowa State University Press: IOWA, Cap. 25, p. 327-340, 1999.
- KLEIN, S. L., JEDLICKA, A. PEKOSZ, A. The Xs and Y of immune responses to viral vaccines Lancet Infect Dis; 10: 338–49, 2010.
- LUBROTH, J., BROWN, F. Identification of native foot-and-mouth disease virus non-structural protein 2C as a serological indicator to differentiate infected from vaccinated livestock. Res. Vet. Sci., v. 59, p. 70-78, 1995.
- LYRA, T. M. P., A febre aftosa no Brasil: evolução e determinantes das políticas públicas de controle e erradicação, 1950-2002, M.G., 2003.
- MULLER, C. A. A. da S. Avaliação Econômica do Programa de Erradicação da Febre Aftosa no Brasil. Dissertação de Mestrado. Viçosa, UFV, 2004.
- OIE². World Organization for Animal Health (OIE). Países Miembros. Los 178 Miembros de la OIE, 2013. Disponível em: <http://www.oie.int/es/quienes-somos/nuestros-miembros/paises-miembros-new/>. Acessado em 13/03/2013.
- OIE¹. World Organization for Animal Health (OIE). Código Sanitário para los Animales Terrestres. Capítulo 8.5. Fiebre aftosa. Artículo 8.5.1., 2013. Disponível em: http://www.oie.int/index.php?id=169&L=2&htmfile=chapitre_1.8.5.htm. Acesso em 13/03/2013
- OIE³. World Organization for Animal Health (OIE). Quiénes somos. Breve historia, 2013. Disponível em: <http://www.oie.int/en/about-us/>. Acesso em 13/03/2013
- OIE⁴. World Organization for Animal Health (OIE). Breve historia, 2013. Disponível em: <http://www.oie.int/es/quienes-somos/breve-historia/>. Acesso em 13/03/2013

- OIE⁵. World Organization for Animal Health (OIE). La Asamblea mundial de Delegados, 2013. Disponível em <http://www.oie.int/es/quienes-somos/wo/asamblea-mundial/>. Acesso em: 13/03/2013
- OMC. Organização Mundial do Comércio. SPS Agreement Training Module: CHAPTER 1. Introduction to the SPS Agreement, 2013. Disponível em: http://www.wto.org/english/tratop_e/sps_e/sps_agreement_cbt_e/c1s1p1_e.htm. Acesso em 13/03/2013
- PANAFTOSA¹. Centro Panamericano de Febre Aftosa. Informe de la secretaria ex officio a la 39ª. reunión de la comisión sudamericana de lucha contra la fiebre aftosa COSALFA. Disponível em: http://ww2.panaftosa.org.br/cosalfa39/dmdocuments/Informe_Secretaria_09-05.pdf. Acessado em 13/03/2013.
- PANAFTOSA¹. Centro Pan-americano de Febre Aftosa. Situación de los Programas de Erradicación de la Fiebre Aftosa America del Sur 2011. Informe Situacion de Los Países. Organizacion Panamericana de la Salud. p. 11-12, 2011. (COSALFA 2012). 39ª Reunión Ordinaria de la Comisión Sud. Americana para la Lucha Contra la Fiebre Aftosa. Resoluciones de la 39ª COSALFA. Resolución IV. Plan Operativo Bienal 2012-2013 De Cooperación Técnica de PANAFTOSA.
- PANAFTOSA¹. Centro Pan-americano de Febre Aftosa. Acerca de PANAFTOSA. Historia de PANAFTOSA 2013. Disponível em: http://new.paho.org/panaftosa/index.php?option=com_content&task=view&id=24&Itemid=122. Acesso em 13/03/2013.
- PANAFTOSA². Centro Pan-americano de Febre Aftosa. Laboratorio de Referencia de OIE y FAO para Fiebre Aftosa y Estomatitis Vesicular. 2013. Disponível em: http://new.paho.org/panaftosa/index.php?option=com_content&task=view&id=139&Itemid=235. Acesso em: 13/03/2013.
- PANAFTOSA. Centro Pan-americano de Febre Aftosa. Situación de los programas de erradicación de la fiebre aftosa. America del sur – 2011 – Informe situacion de los países. Disponível em: http://ww2.panaftosa.org.br/cosalfa40/dmdocuments/Informe_situacion_paises_09_05.pdf. Acesso em 15/03/2013.
- PANAFTOSA². Centro Panamericano de Febre Aftosa. Kit diagnóstico para detecção de anticorpos contra proteínas não capsidais do Vírus da Febre.NCPanaftosa - Prova Confirmatória – Bovino Aftosa. Instrutivo de Uso. Rio de Janeiro. Versão 2012/ Vigência 2013. 15p.
- PHEFA. Hemispheric Program for the Eradication of Foot-And-Mouth Disease PHEFA 2011-2020.Action Plan Proposal – Approved Documento – 15-12 PANAFTOSA-PAHO/WHO – 2010.

- PINHEIRO, I., DEJAGER, L., LIBERT, C. X-chromosome-located microRNAs in immunity: Might they explain male/female differences? *Insights Perspectives Bioessays* 33: 791–802, 2011 WILEY Periodicals, Inc.
- PITUCO, E. M.; MARQUES, G. H. F.; STEFANO, E. 38º Comissão Sul-Americana para Luta contra Febre Aftosa (COSALFA). Sorodiagnóstico de febre aftosa por ELISA 3ABC/EITB em bovinos sistematicamente vacinados no período de 2001 a 2010, Brasil. In: 35 COSALFA - 35ª Reunión Ordinaria de la Comisión Sudamericana para la Lucha contra la Fiebre Aftosa, Recife. *O Biológico*, 2011. v. 73. p. 131-131. 2011,
- PEREIRA, H. G. Subtyping of foot-and-mouth disease virus. *Develop.Biol.Standart*, 35 – 167-174, 1977.
- RIMSA 2012. Ministers of Agriculture and of Health will meet at RIMSA 16, 2012. Disponível em: <http://ww2.panaftosa.org.br/rimsa16/>. Acesso em 13/03/2013
- RUECKERT, R. R. 1996. Picornaviridae: the viruses and their replication, p. 609-654. In B. N. Fields, D. M. Knipe, and P. H. Howley (ed.), *Virology*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, Pa., 1996.
- RUECKERT, R. R; WIMMER, E. Systematic nomenclature of picornavirus. *Journal of Virology*. 50(3):957. 1984.
- SANTOS G. T. Imunidade Passiva Colostral em Bovinos. Departamento de Zootecnia da Universidade Estadual de Maringá – Paraná – E-mail: gtsantos@uem.br (sem data)
- SHEN, F. et al. Differentiation of convalescent animals from those vaccinated against foot-and-mouth disease by a peptide ELISA. *Vaccine*, v. 17, p. 3039-3049, 1999.
- SOUZA, J. G. et al. ABC do Programa Nacional de Prevenção e Erradicação da Febre Aftosa. MAPA.
- SUTMOLLER, P. et al., Control and eradication of foot-and-mouth disease. *Virus Res.*, v. 91, p. 101-144, 2003.
- WIKIPEDIA. Brasil: Disponível em <http://pt.wikipedia.org/wiki/Brasil>. Acesso em 13/03/2013.
- ZOCCAL, R.; ASSIS, A. G.; EVANGELISTA, S. R. de M. Embrapa Informática Agropecuária. Embrapa Gado de Leite Distribuição. Espacial da Pecuária Leiteira no Brasil, 2005.



SECRETARIA DE
AGRICULTURA E ABASTECIMENTO

