

MANUAL TÉCNICO ***INFORCE 3***

Índice Geral

1. Complexo da Doença Respiratória Bovina (DRB).....	3
1.1. Rinotraqueíte Infecciosa Bovina (IBR)	4
1.2. Vírus Sincicial Respiratório Bovino (BRSV)	4
1.3. Parainfluenza Tipo 3 (PI ₃).....	4
2. Imunidade de Mucosas	4
3. Conhecendo a INFORCE 3	6
3.1. Estudos de Eficácia.....	7
3.2. Protocolos de Vacinação	7
3.3. Cuidados com a Vacina.....	8
3.4. Dicas de Manejo	8
3.5. Passo a Passo da Aplicação.....	9
4. Perguntas Frequentes.....	10
5. Referências Bibliográficas.....	10

1. Complexo da Doença Respiratória Bovina (DRB)

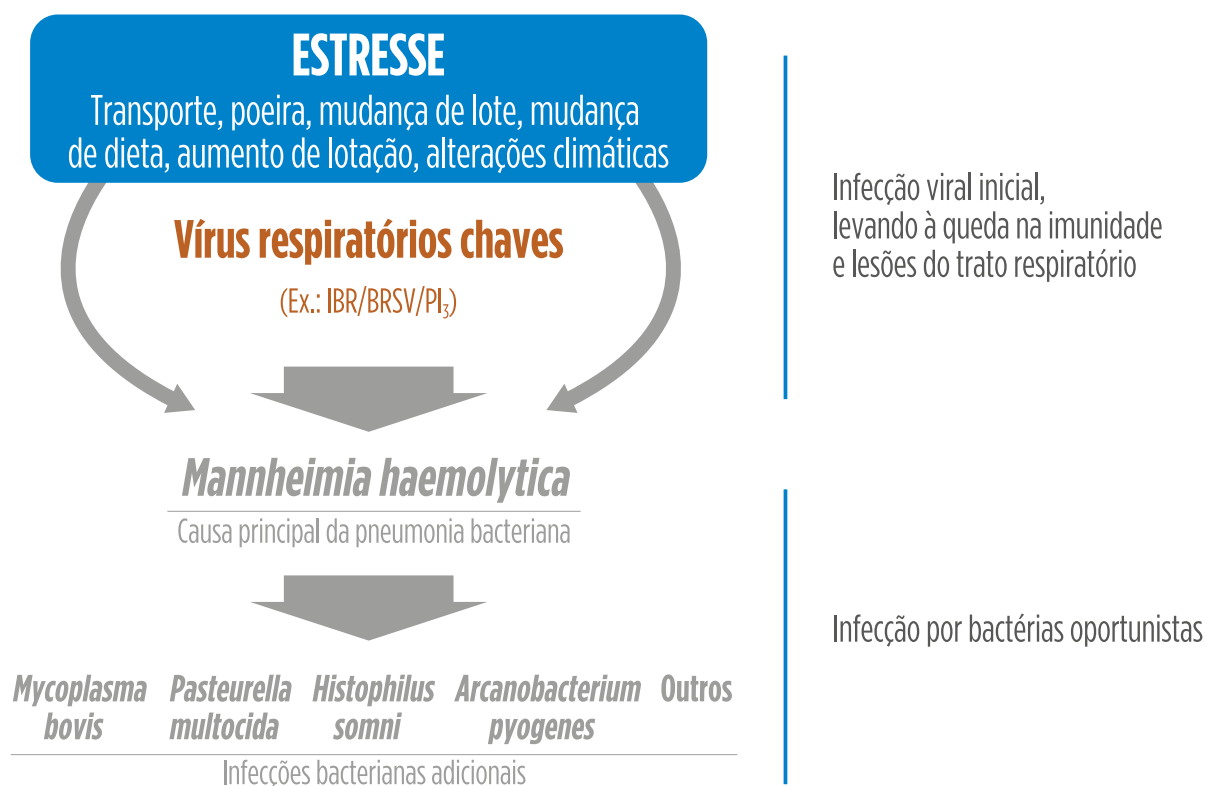
O complexo da DRB é uma das maiores causas de perdas econômicas na pecuária, sendo causado por diversos agentes infecciosos virais (IBR, PI₃, BRSV e BVDV) e bacterianos (*Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* e *Mycoplasma bovis*).

Os vírus podem individualmente causar doenças nos bovinos, mas as infecções envolvendo mais de um agente são as mais comuns. Normalmente, a DRB se inicia por infecção viral primária no epitélio, com danos na mucosa e no mecanismo mucociliar, responsáveis por remover partículas (bactérias, poeira, pólen) do trato respiratório. A falha na limpeza ciliar propicia a proliferação de bactérias no trato respiratório inferior, levando posteriormente à pneumonia.

A doença respiratória geralmente é de causa multifatorial, iniciando com uma infecção viral primária, principalmente em animais não vacinados e estressados, seguida por uma infecção bacteriana e pneumonia. Em animais bem manejados e com baixo estresse, o risco da DRB acontecer é normalmente inferior a 5%. Já em casos de animais transportados por longas distâncias e estressados, o risco pode exceder 50%, com taxa de mortalidade chegando a 10%.

Portanto, além dos agentes infecciosos, outros fatores importantes estão associados ao risco e letalidade da DRB: manejos estressantes, incluindo desmama, transporte, formação de lotes e aglomerações, pouca ventilação, mudanças climáticas, excesso de poeira, mudanças na dieta e nutrição inadequada. Sob essas condições, a capacidade de defesa dos bovinos fica comprometida, potencializando a transmissão dos vírus e as infecções bacterianas.

Mecanismos da Pneumonia



1.1. Rinotraqueíte Infecciosa Bovina (IBR)

É a doença respiratória mais disseminada mundialmente, causada pelo herpes vírus tipo 1 (BHV-1). Altamente contagiosa, resulta em rápida disseminação do vírus em rebanhos confinados, principalmente em animais transportados por longas distâncias.

A fase aguda da infecção respiratória é caracterizada por uma replicação viral intensa nas membranas de mucosas do trato respiratório superior, acarretando em uma grande disseminação viral no ambiente. A morbidade do rebanho acometido pela doença clínica pode chegar a 100%.

O BHV-1 utiliza como estratégia de perpetuação a incorporação no DNA do hospedeiro, ficando latente por longos períodos e se manifestando nos momentos de queda na imunidade. Além disso, estes vírus formam pontes intracelulares, através das quais infectam células adjacentes sem precisar se expor ao meio extracelular. Portanto, para a prevenção da IBR, é importante estimular a imunidade celular, para que as células de defesa (linfócitos T citotóxicos) identifiquem e destruam as células infectadas. Apenas as vacinas contendo antígenos vivos têm essa capacidade.

1.2. Vírus Respiratório Sincial Bovino (BRSV)

Nos EUA é a doença respiratória de maior importância econômica para a indústria da carne e, depois da mastite, a segunda doença mais importante para a indústria do leite. O BRSV tem maior prevalência em bezerras de raças leiteiras entre 2 a 9 semanas de idade. Em animais adultos (corte e leite), a doença se manifesta por sinais pouco perceptíveis ou mesmo através da infecção subclínica. Entretanto, mesmo nos casos subclínicos, há extensos prejuízos porque a redução na capacidade respiratória afeta direta e severamente a conversão alimentar.

No trato respiratório superior, os vírus infectam as células das mucosas, destruindo o mecanismo mucociliar, responsável por bloquear e eliminar agentes patógenos e as partículas nas vias aéreas. Esse dano deixa o tecido vulnerável ao crescimento viral e à infecção bacteriana secundária (oportunistas), principalmente a *Mannheimia haemolytica*. O BRSV tem preferência pelo trato respiratório inferior, onde causa danos epiteliais e pneumonia.

1.3. Parainfluenza Tipo 3 (PI₃)

Infecções causadas pelo vírus da PI₃ são comuns nos bovinos, pois esse vírus está presente em quase todas as fazendas, tendo alta prevalência

em bezerros susceptíveis (não vacinados e imunodeprimidos). O vírus infecta a mucosa do trato respiratório superior e, diferente dos demais vírus, pode causar diretamente a pneumonia (mesmo sem infecção bacteriana oportunista). Em animais adultos, as infecções são mais moderadas, porém este agente tem capacidade de causar imunossupressão, predispondo o animal a outras infecções que agravam o quadro de DRB. Devido à sua capacidade de “driblar” o sistema imune e causar imunossupressão, a prevenção da infecção pelo vírus da PI₃ requer estratégias que o impeçam de invadir o organismo do hospedeiro. Apenas as vacinas que estimulam imunidade de mucosa têm essa capacidade.

2. Imunidade de Mucosas

As mucosas são regiões especialmente vulneráveis do organismo, por onde ocorre a maioria das infecções naturais. O organismo dos mamíferos desenvolveu mecanismos especiais de proteção para as mucosas, os quais chamamos de imunidade das mucosas.

Adjacente às mucosas, nas camadas mais profundas do epitélio, existem aglomerados de células linfoides (Tecidos Linfoides Associados às Mucosas – TLAM) que participam ativamente da imunidade local. Como exemplos de TLAM temos: os Tecidos Linfoides Nasais (TLN), as placas de Peyer no intestino, os linfonodos mesentéricos, o apêndice, as amígdalas e as adenoides.

Quando um antígeno está presente na mucosa, células dendríticas o identificam, o fagocitam e migram para o TLAM, onde o apresentarão aos linfócitos locais. No TLAM são produzidas células efectoras e de memória que migram para a mucosa onde se originou a infecção, protegendo-a. Essa resposta envolvendo o TLAM é muito rápida, muitas vezes desenvolvendo-se em menos de 24 horas.

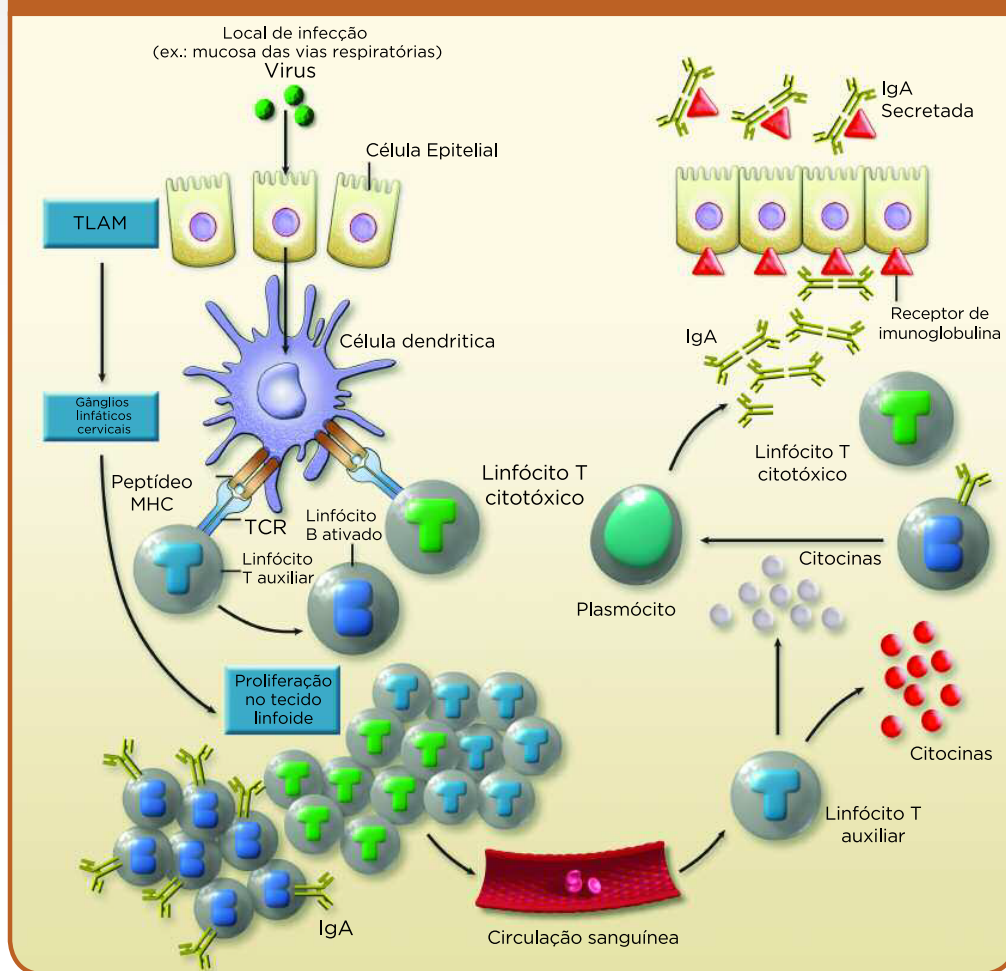
Além da rápida resposta celular, a imunidade das mucosas também envolve a secreção de anticorpos, principalmente imunoglobulina A (IgA).

A presença de IgA nas mucosas consiste em um eficaz sistema de defesa, pois essa imunoglobulina possui características únicas: são resistentes a proteases do hospedeiro, inibem a adesão bacteriana, inibem a absorção de macromoléculas, inibem efeitos anti-inflamatórios, neutralizam vírus e toxinas bacterianas, aumentam a imunidade inata e eliminam os antígenos dos tecidos alvos ativando o transporte e remoção.

Comparação das Doenças Causadas pelos Vírus da IBR, PI₃ e BRSV

Agente	Forma da Doença	Características da Doença
IBR	• Infecção do trato respiratório. • Conjuntivite. • Infecção do trato genital, aborto. • Infecção do sistema nervoso central (SNC).	• Morbidade próxima de 100% - dissemina-se facilmente no rebanho. • Início súbito. • Febre, perda de apetite, dispneia e tosse. • Destrói o epitélio respiratório e o mecanismo mucociliar. • Infecta as células de defesa e inibe a produção de interferon. • Deprime o sistema imune. • Causa severa infecção nas vias respiratórias, com lesões hemorrágicas nasais (“nariz vermelho”) e exsudação. • Infecção latente.
BRSV	• Doença respiratória clínica predominante em animais jovens e susceptíveis. • Branda ou subclínica em animais previamente expostos. • Frequentemente subclínica.	• Febre, depressão e perda de apetite. • Destrói o epitélio respiratório e o mecanismo mucociliar. • Causa inflamação das vias respiratórias. • Tosse e dispneia. • Descarga nasal e ocular. • Frequente precursor de infecção bacteriana secundária. • Alta morbididade (60-80%). • Mortalidade pode passar de 20%.
PI ₃	• Normalmente doença respiratória branda e subclínica.	• Febre, tosse, aumento da frequência respiratória. • Destrói o epitélio respiratório e o mecanismo mucociliar. • Causa inflamação das vias respiratórias. • Descarga nasal. • Deprime o sistema imune. • Predis põe a infecção bacteriana oportunista. • Semelhança nos sinais clínicos a confundem com BRSV.

Imunidade de Mucosa



Os vírus são geralmente transportados por células dendríticas ativadas das vias respiratórias para o tecido linfóide associado à mucosa nasofaríngea (TLAM). Linfócitos T auxiliares (helper) são ativados pelas células dendríticas quando o antígeno é apresentado. Os linfócitos T auxiliares ativados se proliferam rapidamente e, em seguida, induzem o desenvolvimento de linfócitos B, no centro germinativo do TLAM. Os linfócitos T auxiliares migram pelo sangue para o local da infecção, onde liberam citocinas que coordenam a resposta imunológica. Os linfócitos B se proliferam rapidamente no tecido linfóide e migram para o local da infecção onde, na presença das citocinas produzidas pelos linfócitos T auxiliares, se diferenciam em plasmócitos secretores de IgA. A IgA secretada na mucosa respiratória opsoniza (inativa) os vírus ali presentes. Assim que a infecção está controlada, os linfócitos B se modificam em células B de memória. As células dendríticas podem também apresentar antígenos virais para linfócitos T citotóxicos (killer) no tecido linfóide, os quais, assim com as células B, são programados para responder a apenas um antígeno viral específico. Quando o antígeno é apresentado por uma célula dendrítica, os linfócitos T citotóxicos também são ativados, proliferam rapidamente e migram através da corrente sanguínea para o local da infecção. Uma vez que a infecção é debelada, linfócitos T citotóxicos se transformam em células T citotóxicas de memória.

Paralelamente aos eventos da imunidade local (de mucosa), os eventos de imunidade sistêmica (ativação da imunidade celular e produção de anticorpos circulantes) também são ativados. As vacinas que estimulam a imunidade das mucosas são potencialmente mais eficazes que as vacinas inativadas, pois normalmente ativam a imunidade local, celular e humoral já após a primeira dose. É o caso da vacina de poliomielite em humanos (paralisia infantil). As vacinas inativadas, por sua vez, estimulam apenas a imunidade humoral, após a segunda dose.

todas as categorias e idades de animais, incluindo bezerros recém-nascidos e animais transportados (alto estresse) para os confinamentos. A vacina é exclusivamente de administração intranasal (IN), sendo a dose de 2 mL por animal (1 mL em cada narina).

3. Conhecendo INFORCE 3

INFORCE 3 é a primeira e única vacina intranasal no mundo que garante a prevenção contra as doenças respiratórias causadas por vírus respiratório sincicial bovino (BRSV), pelo vírus da rinotraqueíte infecciosa bovina (IBR) e pelo vírus da parainfluenza (PI₃) com apenas uma dose. INFORCE 3 ativa a imunidade de mucosa, a imunidade celular e a imunidade mediada por anticorpos. Estudos de segurança mostraram que a vacina pode ser usada em

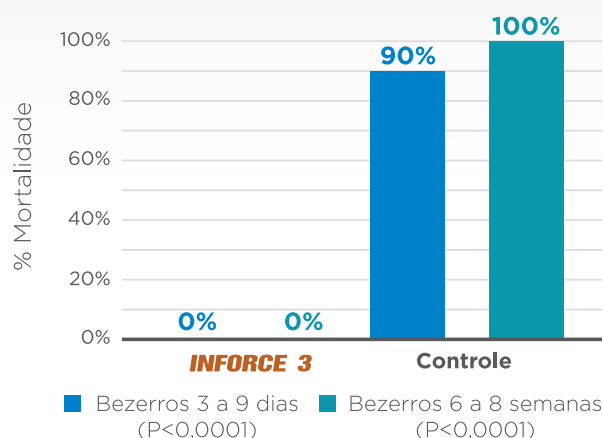


3.1. Estudos de Eficácia

Mortalidade controlada com a Inforce 3

Todos os animais vacinados com INFORCE 3 sobreviveram ao desafio com BRSV. Nos animais não vacinados, 100% morreram ($P < 0,0001$).^{10,11}

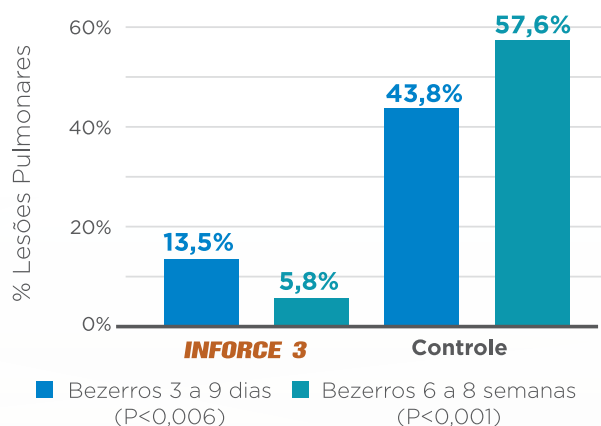
Taxa de mortalidade após desafio com BRSV



Menos lesões pulmonares

A vacinação com INFORCE 3 reduziu significativamente a quantidade de lesões pulmonares causadas pelo BRSV. Esses dados indicam que a vacinação com INFORCE 3 preveniu pneumonia (clínica e/ou subclínica), potencialmente melhorando o desempenho produtivo e reduzindo manejos e custos com tratamentos.

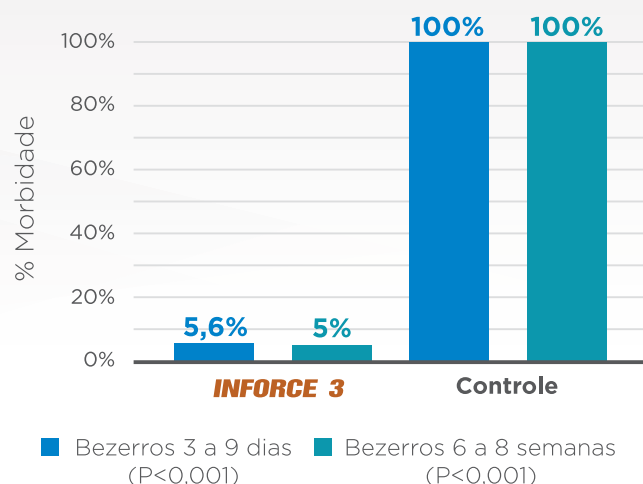
Taxa de lesões pulmonares após desafio com BRSV



Menos animais doentes

Apenas de 5,0 a 5,6% dos animais vacinados com INFORCE 3 desenvolveram doença após a inoculação de vírus da IBR. Nos animais não vacinados, 100% ficaram doentes. Na prática, isso se traduz em menor custo com tratamento, redução da mão de obra, menor chance de infecção bacteriana oportunista, melhor desempenho e menos mortes.

Taxa de morbidade após desafio com IBR



3.2. Protocolos de Vacinação

Confinamento

Uma única dose na entrada do confinamento.

1ª DOSE

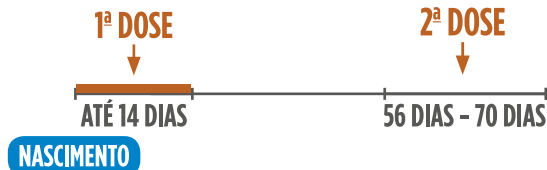


ENTRADA

ABATE

Bezerras de leite - opção 1

Primeira dose entre o nascimento e o 14º dia de vida + segunda dose após 56 dias. Em seguida, reforços anualmente*.



*Reforços anuais podem ser feitos também com CattleMaster® 4+L5 ou CattleMaster® GOLD FP 5/L5. Pode ser necessário reforço após os 6 meses de idade, a critério do médico veterinário.

Bezerras de leite - opção 2

Primeira dose na desmama + segunda dose após 6 meses. Em seguida, reforços anualmente*.



*Reforços anuais podem ser feitos também com CattleMaster® 4+L5 ou CattleMaster® GOLD FP 5/L5

INFORCE 3 - Mais proteção em dose ÚNICA

3.3. Cuidados com a Vacina

- Sempre conservar a vacina na geladeira em temperatura entre 2 a 8°C.
- Utilizar agulha estéril para reconstituir a vacina.
- Utilizar a vacina até no máximo 1 hora após sua reconstituição.
- Sempre conter os animais adequadamente para sua aplicação.
- Como toda vacina, o manejo e aplicação corretos contribuirão para uma melhor eficácia.

3.4. Dicas de Manejo

- Após abastecer a seringa, recoloque o frasco da vacina na caixa de isopor com gelo reciclável e tampe-a.
- Não vacinar nas horas mais quentes do dia, a fim de se evitar o estresse dos animais.
- Para facilitar o manejo, pode-se utilizar mais de uma vacina na mesma ocasião (no máximo três vacinas diferentes), porém, em seringas separadas.
- Sempre utilizar as “boas práticas de vacinação” durante o manejo no curral.
- Verificar a dosagem da seringa de acordo com a dose recomendada na bula da vacina.
- Agitar com cuidado o frasco antes de usar.

- Acoplar o frasco da vacina no aplicador e conferir se está preso.
- Retirar o ar do sistema antes de iniciar a aplicação.
- Introduzir a cânula cuidadosamente na narina, evitando lesionar a mucosa.
- Não vacinar animais doentes ou debilitados.
- Frascos vazios devem ser incinerados ou descartados em local apropriado.
- INFORCE 3 é indicada para vacinar bovinos de todas as idades e categorias, incluindo animais recém-nascidos e vacas gestantes.

2.0 mL		IBR-PI ₃ -BRSV
		
Bezerros(as)		
		
Vacas em lactação		
		
Bezerros mamando		
		
Vacas gestantes		



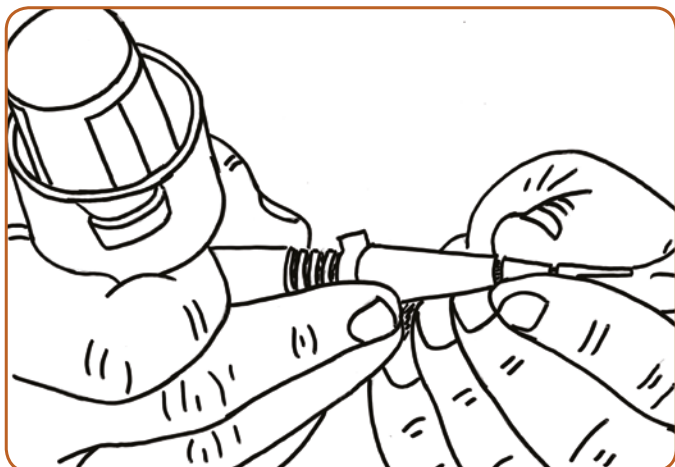
3.5. Passo a Passo da Aplicação



1. Retire o produto da embalagem.



2. Reidrate de forma asséptica a fração liofilizada com o diluente estéril fornecido e agite bem.



3. Utilize a cânula fornecida ou seringa sem agulha.



4. É recomendado conter o animal no brete para assegurar um melhor manejo de vacinação.



5. Administrar 2 mL por animal, pela via intranasal (IN), sendo 1 mL em cada narina.



6. Bezerras leiteras podem ser vacinadas no próprio bezerreiro.

4. Perguntas Frequentes

Qual aplicador devo usar com a vacina INFORCE 3?

R. Pode ser usado qualquer aplicador ou seringa que tenham a dosagem de 1 mL, entretanto, a ponteira intranasal é essencial para uma aplicação adequada.

A partir de quantos dias de idade posso vacinar a bezerra?

R. As bezerras podem ser vacinadas a partir do 1º dia de vida.

A vacina pode ser aplicada por via intramuscular ou subcutânea?

R. Não. A vacina INFORCE 3 foi exclusivamente desenvolvida para aplicação intranasal.

Podemos vacinar os animais antes de transportá-los para o confinamento?

R. Sim. Os animais podem ser vacinados imediatamente antes do embarque.

Após a vacinação, é garantido que nenhum animal apresentará pneumonia?

R. Não. INFORCE 3 apresenta alta eficácia na imunização das principais viroses respiratórias dos bovinos, porém não impede a doença em animais infectados previamente à vacinação e/ou infectados por agentes não presentes em sua composição. Vale lembrar que nenhuma vacina garante 100% de proteção.

A vacina INFORCE 3 precisa de dose e reforço?

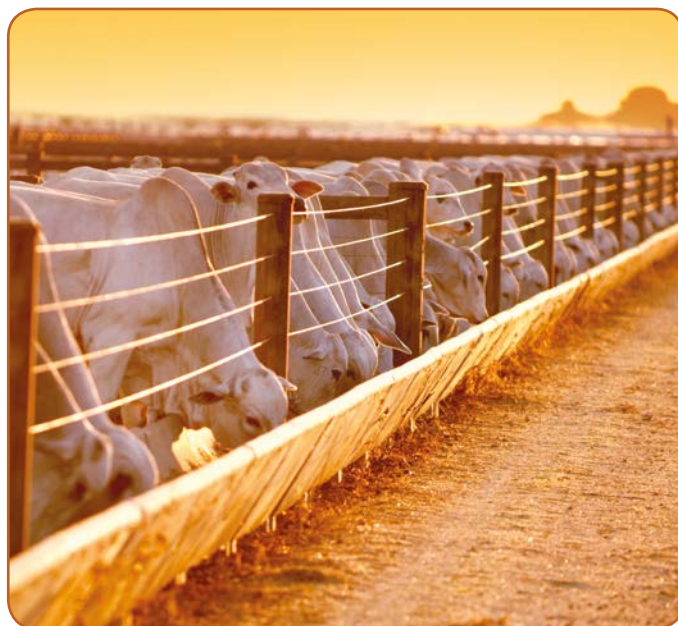
R. Nas operações dos confinamentos, não é necessário reforço, somente uma dose é suficiente para induzir imunidade protetora aos animais pelo período de 56 dias. Já nas operações leiteiras, devemos fazer o reforço seguindo as recomendações do item 3.2. Protocolos de vacinação.

5. Referências Bibliográficas

1. American Journal of Veterinary Research, 65 (2004), pp. 363-372.
2. The Veterinary Journal 174 (2007) 627-635.
3. The Veterinary Journal 179 (2009) 101-108.
4. Edwards AJ. Respiratory diseases of feedlot cattle in the USA. Bovine Practitioner 1996;30:5-7.
5. Galyean ML, Perino LJ, Duff CG. Interaction of cattle health/immunity and nutrition. J Anim Sci 1999;77:1120-1134.
6. Loneragan DH, Dargatz DA, Morley PS, et al. Trends in mortality rates among cattle in U.S. feedlots. J Amer Vet Med Assoc 2001;219:1122-1127.
7. Millen, D. D., R. D. L. Pacheco, M. D. B. Arrigoni, M. L. Galyean and J. T. Vasconcelos. 2009. A snapshot of management practices and nutritional recommendations used by feedlot nutritionists in Brazil. J. Anim. Sci. 87:3427-3439 Owens, F. N., P. Dubeski, and C. F. Hanson. 1993. Factors that alter the growth and development of ruminants. J. Anim. Sci. 71:3138-3150.
8. Silva C.R., Carvalho, F.S.R., Hoe, F., Meneghetti, M., Franco, F.T.J. Avaliação da metafilaxia e/ou profilaxia contra o complexo respiratório bovino em confinamentos. A Hora Veterinária - Ano 30, nº 175, maio/junho/2010, p.23-26.
9. Steven T, Grubbs ST, Kania SA, Potgieter LND. Prevalence of ovine and bovine respiratory syncytial virus infections in cattle determined with a synthetic peptide-based immunoassay. J Vet Diagn Invest 2001;13:128-132.
10. Data on file, Study Report No. 3131R-60-08-557, Zoetis Inc.
11. Data on file, Study Report No. 3131R-60-09-669, Zoetis Inc.

INFORCE 3

Mais proteção em dose ÚNICA.



Composição: Contém vírus da Rinotraqueíte Infecciosa Bovina, cepa RLB 106 (amostra termossensível); vírus da Parainfluenza Bovina tipo 3, cepa RLB 103 (amostra termossensível); e vírus Sincicial Respiratório Bovino, cepa BRSV/375 (amostra viva modificada).

Modo de uso: Vacinar bovinos saudáveis, inclusive fêmeas prenhes. Reidratar de forma asséptica a fração liofilizada com o diluente estéril fornecido, agitar bem, e administrar 2 mL por animal, pela via intranasal (IN), usando cânula ou seringa sem agulha. Administrar metade da dose (1 mL) em cada narina. Bezerras vacinadas antes dos 6 meses de idade devem ser revacinados após os 6 meses de idade para evitar possível interferência dos anticorpos maternos no processo de imunização. Recomenda-se revacinação anual com dose única.

Precauções:

- Armazenar refrigerada em temperatura de 2 °C a 8 °C. Não congelar.
- A exposição prolongada a temperaturas mais altas e/ou à luz solar direta pode afetar a potência.
- Usar todo o conteúdo após aberto.
- Como qualquer vacina, reações de anafilaxia podem ocorrer após o uso.
- O antídoto inicial é a epinefrina e deve ser acompanhado de terapia de suporte apropriada.
- Manter fora do alcance de crianças e animais domésticos.

**PARA OS
ANIMAIS
PELA
SAÚDE
POR
VOCÊ**

Para informações consulte o SAC: 0800 011 19 19.

zoetis