

RAIVA BOVINA E OS ASPECTOS GERAIS SOBRE PRODUÇÃO E COMERCIALIZAÇÃO DA VACINA ANTIRRÁBICA

Mariana Castro, Goiânia – GO

Palavras-chave: Raiva, Bovino, Vacina, Controle, Antirrábica

A raiva é uma doença infecciosa viral de evolução aguda, conhecida e estudada desde a antiguidade, que pode acometer todas as espécies de mamíferos, inclusive transmitida aos humanos, por se tratar de uma antropozoonose. É de distribuição cosmopolita, mundialmente endêmica (BRASIL, 2009).

O agente etiológico da raiva pertence a ordem *Mononegavirales*, da família *Rhabdoviridae*. Esta família possui três gêneros que infectam mamíferos, sendo que o vírus da raiva, o rabdovírus (RabV) está inserido no gênero *Lyssavirus*.

O RabV possui um formato de bastão (do grego, *rhabdus* que significa bastão), é envelopado e seu genoma consiste de uma molécula de RNA fita simples (RODRIGUES, L.L. et al., 2007).

De acordo com BRASIL (2009), a raiva nos herbívoros na América Latina é responsável por grande prejuízo econômico, em razão da morte de milhares de animais, especialmente bovinos. Estima-se um prejuízo direto, da ordem de 30 milhões de dólares/ano e um valor aproximado de 15 milhões de dólares, com a morte de cerca de 40.000 (quarenta mil) cabeças de gado ao ano no Brasil, onde pode se dizer que se trata de uma enfermidade endêmica em graus diferenciados (HEINEMANN, F.M. et al., 2002). No entanto, estima-se perdas anuais muito superiores aos valores divulgados, em razão do desconhecimento do real número de bovinos que vêm a óbito em decorrência da raiva em herbívoros (TEIXEIRA, 2015).

Em bovinos, o período de incubação do vírus está entre 25 a 90 dias, tendo predominância de sinais paralíticos. Os animais acometidos isolam-se do rebanho e, de dois a três dias após início dos sinais aparecem as incoordenações e contrações da musculatura do pescoço, tronco e extremidades. O andar torna-se cambaleante, ocorrendo dificuldade de deglutição. Os animais então caem e não conseguem mais levantar,

morrendo por paralisia da musculatura envolvida na respiração. O curso da doença é de quatro a sete dias (RODRIGUES, L.L. et al., 2007).

O morcego hematófago da espécie *Desmoscus rotundus* é o principal transmissor da raiva nos herbívoros e, por se tratar de uma espécie abundante nas regiões de exploração pecuária, o controle da enfermidade torna-se um desafio. Diante disso, o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento - MAPA - desenvolveu o Programa Nacional de Controle da Raiva nos Herbívoros (PNCRH), estabelecendo ações que visam o controle efetivo da ocorrência da raiva, sendo a vacinação estratégica dos animais susceptíveis e o controle populacional do morcego transmissor, os pontos fortes a serem seguidos (BRASIL, 2009).

A profilaxia é o ponto crucial para o controle da doença. No entanto, já ocorreram mortes de animais supostamente vacinados, o que demonstra a então importância da utilização de vacinas de alta eficácia e a busca dos pecuaristas por resultados positivos (ALBAS et. al., 2005).

No Brasil, desde 2006, a vacina utilizada nos programas de saúde pública, é originada de células Vero, uma linhagem celular derivada do rim do macaco verde africano, que utiliza a estirpe PM (Pitman-Moore, originária da cepa PV, adaptada a cérebro de coelho, células diploides humanas, cultivo primário de rim de cães e células VERO), é inativada e purificada por ultracentrifugação se tornando assim mais segura (SOUZA, 2009).

A Vacina Antirrábica Inativada Labovet Para Herbívoros®, foi desenvolvida para a imunização contra raiva dos herbívoros. É indicada para bovinos, equinos, caprinos e ovinos, produzida em cultivo celular a partir de uma suspensão de vírus rábico, cepa Pasteur de vírus fixo (PV), inativada pela etilenimina binária (BEI) e adsorvida pelo hidróxido de alumínio em gel. Deve ser aplicada por via subcutânea ou intramuscular, na dose de 2,0 ml nestes animais, a partir de 6 meses de idade. A imunidade é obtida 21 (vinte um) dias após a aplicação e persiste por 12 (doze) meses. A empresa Labovet, responsável pela produção da vacina, recomenda revacinar os animais com uma única dose da vacina anualmente (LABOVET, 2020). Seu fluxograma de produção tem a duração total de 134 dias e envolve desde a compra da matéria prima até a comercialização final do produto.

LARGHI et. al, (1976) mostraram que vacinas inativadas com a etilenimina binária (BEI) e contendo o hidróxido de alumínio como adjuvante, são capazes de conferir imunidade persistente em bovinos por serem imunógenos potentes.

Um fator primordial na imunização dos animais é garantir a elevada qualidade do produto. Uma vacina que apresente pureza, eficácia, potência, segurança e de fácil administração, é essencial para o sucesso operacional de um programa sanitário, além de ser essencial para manutenção da saúde do animal (ARITA, 2002).

Assim, para a liberação ao comércio, todas as partidas de vacinas produzidas no Brasil ou importadas, são submetidas a testes de potência, inativação viral, inocuidade e esterilidade, entre outros; para verificação dos padrões de qualidade exigidos pela legislação (BRASIL, 1988). Estes testes são realizados pelo Controle de Qualidade de cada empresa seguindo os procedimentos operacionais padrão de acordo com a Portaria 228/1988 do MAPA (BRASIL, 1988), que estabelece instruções referentes ao controle e comercialização de vacinas e soro antirrábico para uso veterinário.

Esses procedimentos de controle obedecem a padrões internacionais para assegurar a uniformidade e consistência do produto (ESPESETH, 1996). Sendo assim, a garantia da qualidade de uma empresa é a totalidade das providências tomadas com o objetivo de garantir que os produtos estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos, para que possam ser utilizados para os fins a que se destinam.

Os testes de inocuidade ou de segurança são realizados para verificação da presença de substâncias ou propriedades que venham a ser prejudiciais ao receptor, como por exemplo, a inativação incompleta do vírus (Teste de Vírus Residual), além de toxicidade e presença de agentes estranhos contaminantes, como outros microrganismos (SIZARET, 1996).

O teste NIH desenvolvido em 1953 é o teste de potência adotado pelo Comitê de Especialistas em Raiva da OMS e é utilizado no Brasil. O desempenho de uma vacina em teste, medido pela dose efetiva capaz de proteger 50% dos camundongos (DE50) vacinados, é comparado estatisticamente ao desempenho de uma vacina de referência. Conforme citado em Souza (2009) a OMS considera aprovadas para uso vacinas com potência igual ou superior a 1,0 UI/dose. O comportamento da vacina comercial é avaliado frente a desafios com o vírus fixo CVS (Challenge Virus Standard), utilizado como padrão no teste de potência de NIH. Apesar da ocorrência de diferentes estirpes do vírus rábico, as estirpes clássicas, como os vírus CVS e a PV continuam sendo as utilizadas na produção das vacinas antirrábicas (SOUZA, 2009).

Após a realização dos testes internos e seguindo o fluxograma de produção, as vacinas veterinárias contra a raiva produzidas pelo laboratório Labovet, assim como as outras disponíveis no mercado nacional, são submetidas a uma coleta e análise realizada

pelo MAPA no Laboratório Nacional Agropecuário (Lanagro), localizado na cidade de Campinas-SP, antes de serem liberadas para venda ou uso. O imunobiológico Vacina Antirrábica Inativada Labovet Para Herbívoros® possui validade de um ano após a data de fabricação e registro licenciado no MAPA sob número 6.197 em 25 de novembro de 1997.

Após a aprovação do controle de qualidade do Lanagro, o lote de vacinas deverá receber um selo holográfico, garantindo sua qualidade para assim ser liberado para comercialização (BRASIL, 2009).

A respeito do controle e comercialização, de acordo com o PNCR, as vacinas antirrábicas devem ser mantidas sob refrigeração em temperaturas variando entre 2°C e 8°C e deve-se evitar a incidência direta de raios solares. Os imunobiológicos deverão ser mantidos em refrigeradores de uso exclusivo para tal, equipado de dois termômetros de máxima e mínima temperatura quando nos estabelecimentos comerciais. O congelamento altera os componentes do produto, portanto, não se deve congelar a vacina já que poderá provocar uma interferência no seu poder imunogênico (BRASIL, 2009).

Para comercialização, os estabelecimentos comerciais deverão acondicionar as vacinas em caixas isotérmicas com gelo, garantindo a manutenção da temperatura exigida pela legislação. Cabem aos Serviços Estaduais de Defesa Sanitária Animal implementar o sistema de controle da comercialização que define: os estabelecimentos comerciais devem comunicar por lote e laboratório a compra, venda e estoque das vacinas antirrábicas para uso em herbívoros, obrigatoriamente; além de respeitar estritamente o prazo de validade impresso no frasco do produto (BRASIL, 2009).

Tendo em vista a grande importância econômica, devido aos inúmeros prejuízos ao produtor e em saúde pública, o controle efetivo da raiva nos herbívoros se torna essencial neste cenário. As ações governamentais que visam diminuir a ocorrência da doença são ferramentas determinantes, tendo a prevenção como um recurso imprescindível.

Sendo uma doença totalmente prevenível, a vacinação é uma medida economicamente viável e eficaz aos pecuaristas. Frente ao grande desafio, eles buscam resultados otimistas através de vacinas antirrábicas confiáveis e de alta validade, por isso a importância da clareza no que diz respeito a produção por parte dos laboratórios/empresas e da realização dos testes e aprovação para comercialização pelo Ministério da Agricultura e Abastecimento do país. Além disso, os cuidados relacionados

a comercialização são de extrema importância para garantir a elevada qualidade e eficácia do produto, ponto fundamental na imunização dos animais.

REFERÊNCIAS

ALBAS, A.; PARDO, P. E.; NETO, H. B.; GALLINA, N. M. F.; FUCHES, R. M. M.; SARTORI, A. Vacinação anti-rábica em bovinos: comparação de cinco esquemas vacinais. **Arquivos do Instituto Biológico**, São Paulo, v.72, n.2, p.153-159, abr./jun. 2005.

ARITA, G. M. M. **Estudo comparativo entre testes de controle de qualidade de vacinas anti-rábicas inativadas para uso animal e produção experimental da vacina de referência nacional**. 2002. 133 f. Tese (Doutorado em Biologia Funcional e Molecular) – Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas, Campinas.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Controle da Raiva dos Herbívoros – Manual Técnico**. 2009, cap.1-3. Disponível em <<http://www.agricultura.gov.br>> Acesso em: 20 de março de 2013. (MAPA 2009)

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Portaria MA nº 288. Instruções Referentes ao Controle e Comercialização de Vacinas e Soro Anti-rábico para uso veterinário. **Diário Oficial da União**, Brasília, 25 out, 1988.

ESPESETH, D. A. Production of veterinary vaccines. **OIE Manual Office International of Epizootie**. p. 1 – 10, 1996.

HEINEMANN, F. M.; FERNANDES, F. M. C.; CORTEZ, A.; SOARES, R.M.; SAKAMOTO, S.M.; BERNARDI, F.; ITO, F.H.; MADEIRA, A. M. B. N.; RICHTZENHAIN, L. J. Genealogical analysis of rabies virus strain from Brazil based on N gene alleles. **Archive of Epidemiology and Infection**. 2002; 128:503-511.

LABOVET, **Labovet Produtos; Vacina Antirrábica Inativada Labovet Para Herbívoros**. Disponível em <<http://www.labovet.com.br>> Acesso em: 31 de março de 2020.

LARGH, O. P.; SAVY, V. I.; NEBEL, A. E.; & RODRIGUEZ, A. Ethylenimine - inactivated rabies vaccine of tissue culture origin. **J. clin. Microbiol.**, **3** (1): 26 – 33, 1976.

RODRIGUES, L.L. et al., Rhabdoviridae. In: FLORES, E. F. **Virologia Veterinária**, 1.ed. Editora da Universidade Federal de Santa Maria: Santa Maria, 2007. cap.27, p.689-720.

TEIXEIRA, L.H.M.; TOMAZ, L.A.G.; LINHARES, G.F.C.; SANTOS, M.F.C.; JAYME, V.S. Distribuição espaço-temporal dos diagnósticos laboratoriais da raiva animal. **Ciência Animal Brasileira**, v.16, n.1, p.144-157, 2015.

SIZARET, P. General considerations in testing the safety and potency of rabies vaccines. In: MESLIN, F. X.; KAPLAN, M. M.; KOPROWISK, H. **Laboratory techniques in rabies**. 4.ed. Geneva: World Health Organization, 1996. cap. 36, p. 355-359.

SOUZA, F. J. P. **Eficácia de uma vacina comercial contra a raiva frente a desafios com amostras de vírus de campo comparados ao desafio padrão no teste NIH**. 2009. 57f. Tese (Mestrado em Medicina Veterinária Preventiva) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Jaboticabal.