

## **NOVAS INFORMAÇÕES SOBRE OS IMPACTOS REPRODUTIVOS CAUSADOS POR BVD, IBR-1 E *LEPTOSPIRA BORGPETERSENII* SOROVAR *HARDJO-BOVIS***

*Victor S. Cortese, D.V.M., Ph.D., Diplomate, ABVP (dairy Practice)*  
*Diretor de Serviços Técnicos da Divisão Bovinos*  
*Pfizer Animal Health, Exton, PA, EUA*

### **INTRODUÇÃO**

Durante o período de gestação, o sistema reprodutivo dos bovinos, com sua placenta sindesmocorial, deixa o feto num ambiente imaturo, suscetível a infecção. Pode ocorrer abortamento causado por infecção da placenta, inflamação do ovário, morte do feto e/ou ruptura do tampão cervical. Assim sendo, a proteção contra as doenças reprodutivas é a mais difícil de ser conferida. A vacinação precisa minimizar a quantidade/duração da viremia/septicemia ou evitar que as doenças migrem através da cérvix.

Atualmente, as doenças reprodutivas e a proteção contra tais enfermidades pela vacinação são objeto de intensas pesquisas. Com base nesses estudos, pode-se definir um programa de vacinação para auxiliar no controle das doenças reprodutivas. Infelizmente, dispõe-se de pouca ou nenhuma pesquisa sobre a eficácia de muitas vacinas atualmente utilizadas para a prevenção dessas doenças. Devido às inúmeras causas de falhas reprodutivas (entre as quais os agentes infecciosos são o menor percentual), a vacinação para prevenir perdas por infecções reprodutivas aparentemente é ineficaz. Isso em geral se deve ao fato de não ter sido realizado teste para diagnóstico ou definida a etiologia da incapacidade reprodutiva. Quando a etiologia não é infecciosa, pode ser adotado um programa de vacinação inadequado ou o programa atualmente utilizado ser considerado erroneamente ineficaz.

### **VISÃO GERAL SOBRE DOENÇAS REPRODUTIVAS**

Em bovinos (placenta sindesmocorial), a anatomia da ligação entre o feto e a vaca impede os anticorpos e outras células imunes de atravessarem a placenta para conferir proteção ao feto em desenvolvimento. Portanto, ele é suscetível a pequenas cargas infectantes.

É difícil conferir proteção contra as doenças reprodutivas:

- a. Dispõe-se de poucas pesquisas para avaliação da eficiência reprodutiva da maioria das vacinas atualmente registradas, inclusive as com síndromes reprodutivas conhecidas.
- b. No caso de muitas doenças, o ponto em questão é a via de infecção (útero x transmissão pelo sangue).
- c. No caso da maioria das doenças, não existe modelo definido para desafio na reprodução.
- d. Pode ser difícil avaliar a capacidade da vacina melhorar a eficiência reprodutiva.
- e. O controle de doenças não reprodutivas pode ter impacto significativo na função reprodutiva.
- f. Revisão cuidadosa da literatura técnica.

### **VÍRUS DA DIARRÉIA VIRAL BOVINA (BVDV)**

#### ***CEPAS CITOPÁTICAS (CP) X NÃO CITOPÁTICAS (NCP)***

A diferenciação entre cepas CP e NCP é feita unicamente em laboratório. Quando a cepa CP é cultivada em cultura celular, o vírus destrói as células, ao contrário do que ocorre com a NCP. A designação de CP e

NCP não tem relação com a virulência da cepa. Atualmente, algumas das cepas mais virulentas *in vivo* são NCP *in vitro*. Em termos clínicos, não se pode afirmar se um determinado rebanho está infectado com cepa CP ou NCP.

### **SÍNDROME REPRODUTIVA**

Contudo, essas diferenças ainda são importantes pelo que podem indicar sobre o rebanho. As cepas CP e NCP reagem de forma muito diferente em vacas prenhes não imunes. Se um animal nesse estado for exposto a uma cepa NCP no terço inicial de gestação, pode haver morte embrionária precoce, abortamento, mumificação ou o nascimento de bezerros persistentemente infectados (consulte figura 1). Se a exposição ocorrer no terço médio, são observados defeitos ao nascimento, principalmente ligados ao tecido nervoso, ou às vezes infecção persistente. A infecção no terço final, geralmente não tem influência no feto, sendo que o bezerro nasce com anticorpos contra a BVD. Em casos raros se observa abortamento tardio após exacerbada exposição ao vírus.

### **CONTROLE DO VÍRUS DA DIARRÉIA VIRAL BOVINA (BVDV)**

O controle do vírus da diarreia viral bovina se concentra na prevenção e eliminação dos bovinos persistentemente infectados. A identificação e a remoção desses animais, além da vacinação contínua para evitar a presença desses animais, são medidas necessárias para o controle eficaz. Infecções persistentes ocorrem após infecção do feto no útero (até cerca de 125 dias de gestação) com cepa não citopática do vírus da BVD. Não se conhece o mecanismo de transferência transplacentária do vírus da BVD; porém, aparentemente bastam pequenas quantidades dele na corrente sanguínea para causar o desenvolvimento de bovinos imunotolerantes. A proteção da mãe pode ou não estar ligada à do feto contra posterior infecção persistente, caso ocorra viremia na mãe. Para interromper o ciclo de infecção no útero e infecção persistente, é fundamental que a vacinação confira proteção ao feto. As cepas da BVD também são capazes de causar: morte embrionária precoce, abortamento no terço inicial ou médio da gestação, nascimento de bezerros fracos e/ou persistentemente infectados com o vírus dessa doença. Foram realizados vários estudos para avaliar a capacidade das vacinas conferirem proteção ao feto contra desafio natural ou artificial. Quando analisadas, a maioria das vacinas inativadas não conferiram muita proteção ao feto, com exceção de uma experimental, de elevado nível de proteção. Com essa vacina experimental, o não isolamento do vírus na progênie dos animais vacinados indicou boa proteção. Entretanto, o desafio dos animais de controle resultou apenas em uma taxa aproximada de 50% de infecções persistentes. Outros relatos publicados demonstraram que as vacinas com o vírus da BVD vivo modificado foram mais eficazes na proteção do feto.

### **Herpesvírus Bovino Tipo-1 (HPV-1)**

A IBR (rinotraqueíte infecciosa bovina, nariz vermelho) pode se espalhar facilmente pelas secreções respiratórias, oculares e genitais dos bovinos infectados. Após a infecção, o vírus permanece na forma latente nos gânglios trigeminais dos animais. O HPV-1 provoca infecções graves no trato respiratório com 5-10% de perdas por morte. A exposição ao HPV-1 no campo pode causar abortamento em até 25% das vacas. A maioria desses abortamentos é registrada no terço final da gestação, porém podem ocorrer em qualquer fase da mesma. A expulsão do feto pode ser retardada em até 100 dias após exposição ao vírus. A imunização com vacina a BHV-1 vivo modificado ou a exposição natural pode provocar infertilidade temporária devido à necrose dos folículos nas vacas BHV-1 soronegativas. A queda na taxa de concepção após a ocorrência da enfermidade foi estimada em 30%. Não se observa esse efeito no ovário de novilhas soropositivas.

Esse vírus também pode causar falha na concepção, atuando como doença venérea (vulvovaginite pustular infecciosa). As lesões pustulares e necróticas são observadas na vulva e no trato vaginal, e nos touros se observa balanopostite. Além disso, as vacas podem apresentar descarga mucopurulenta durante a infecção. A doença é transmitida principalmente por touros reprodutores infectados e às vezes pelo hábito dos bovinos de cheirar uns aos outros.

## LEPTOSPIRA

Apesar do uso rotineiro de vacinas pentavalentes de *Leptospiras* na maioria das propriedades de gado leiteiro, a leptospirose continua sendo uma das doenças mais importantes que afetam a reprodução.

O agente etiológico dessa enfermidade é a espiroqueta gram-negativa *Leptospira borgpetersenii* sorovar *hardjo bovis*, antigamente classificada como *Leptospira interrogans* sorovar *hardjo*.<sup>1</sup> Isso se deve a vários fatores:

1. Os bovinos são o hospedeiro de manutenção para o sorovar *hardjo bovis*; as bactérias infectam preferencialmente o gado.
2. A infecção no hospedeiro de manutenção é difícil de diagnosticar e os testes comuns geralmente dão resultado falso negativo.
3. A infecção no hospedeiro de manutenção se caracteriza por sinais sutis e infecções de longo período de duração, assim como de excreção das bactérias.
4. As bactérias penetram as membranas mucosas rapidamente, simplificando bastante a transmissão aos bovinos não infectados.
5. O sorovar *hardjo-bovis* contida nas atuais vacinas pentavalentes de *Leptospira* é ineficaz na prevenção da infecção e da transmissão das bactérias. Elas também são ineficazes na prevenção do impacto das bactérias na reprodução.

A leptospirose bovina causada pelo sorovar *hardjo bovis* se caracteriza por:

- alta incidência de infecção
- sinais clínicos inaparentes
- doença crônica
- infertilidade, falha reprodutiva, queda na produção leiteira
- período prolongado de excreção de leptospiros
- títulos baixos ou indetectáveis do microorganismo infectante

Os atuais estudos mostraram uma incidência nos Estados Unidos de 59% de infecção nos rebanhos de gado leiteiro. Em algumas áreas, o alojamento e as práticas de manejo permitiram que as bactérias infectassem 90% das criações. Atualmente não se sabe a taxa de infecção nos rebanhos de gado de corte, sendo que as pesquisas hoje objetivam estimar este valor. Se um determinado rebanho for diagnosticado com infecção por *hardjo-bovis*, devido a sua transmissão eficiente, um grande número de animais será infectado neste mesmo rebanho.

## VACINAÇÕES E PROTEÇÃO DO FETO CONTRA HPV-1 E VÍRUS DA BVD

Há pouco tempo foram definidos modelos de desafio para verificar a capacidade das vacinas tanto contra HVB-1 como contra o vírus da BVD em conferirem proteção ao feto. Esses modelos de desafio estão sendo utilizados pelo Departamento de Agricultura dos EUA para autorizar indicações de bula de vacinas que protegem o sistema reprodutivo. No caso do HVB-1, a eficácia é determinada pela capacidade da vacina prevenir a ocorrência de abortamento induzido por esse vírus. No caso do vírus da BVD, ela é determinada pela capacidade da vacina interromper o nascimento de bezerros persistentemente infectados. No caso do vírus da BVD, há indicações de bula para prevenção da infecção persistente tanto do tipo 1 como do tipo 2. Até hoje, somente uma vacina obteve indicação de bula para a prevenção de doenças reprodutivas causadas pelo HVB-1 e por ambos os tipos de vírus da BVD.

Até pouco tempo, nenhuma vacina registrada foi eficaz no controle da *Leptospira borgpetersenii* sorovar *hardjo bovis* em bovinos. Inúmeros estudos demonstraram a capacidade da Spirovac prevenir a colonização dos rins e do útero. Essa vacina realmente interrompe o estágio de portador dessa infecção, protegendo contra os impactos da infecção na reprodução. Apenas duas vacinas se mostraram eficazes contra as cepas mais comuns de *Leptospira* em bovinos.

Entre os principais pontos da vacina contra *Leptospira borgpetersenii* sorovar *hardjo bovis* se destacam:

1. Programa inicial com 2 doses (dose de reforço administrada 4-8 semanas após a primeira)
2. Necessidade de reforço anual
3. Real duração anual da imunidade
4. Não bloqueio pelos anticorpos maternos

## PROGRAMAS DE VACINAÇÃO

Os programas de vacinação no plantel de reposição têm dois objetivos específicos que precisam ser alcançados. O primeiro é preparar o bezerro contra todos os patógenos que causam enfermidades em bezerros. O segundo é preparar o bezerro para entrar no rebanho adulto com uma boa base de proteção, a partir da qual constituir a imunidade do rebanho. A vacinação das novilhas de reposição pode afetar enormemente a saúde reprodutiva do rebanho adulto. Recomenda-se que todas as novilhas de reposição e os touros destinados a reprodução recebam no mínimo duas vacinas contra o vírus da BVD e HVB-1 a vírus vivo modificado antes de entrarem nos grupos de reprodutores. Essas vacinas precisam ter eficácia comprovada contra ambos os tipos de vírus da BVD, além de conferirem proteção à reprodução. Hoje é possível administrar algumas vacinas a vírus vivo modificado durante a prenhez se os bovinos estiverem em dia com as vacinações. Isso certamente aumenta a flexibilidade dessas vacinas, permitindo alguns programas novos de vacinação. Contudo, para controlar as doenças reprodutivas e melhorar a eficiência reprodutiva, é imprescindível um programa que implique tanto num manejo como num esquema de vacinação eficaz.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. McClurkin AW, et al: Production of cattle immunotolerant to bovine viral diarrhea virus (BVDV). Can J Comp Med 48:156-161, 1984
2. Ficken M, Jeevaerathnam S, Wen Welch SK, Nelson L, and O'Hara M. BVDV fetal infection with selected isolates. International Symposium: Bovine Viral Diarrhea Virus; A 50 Year Review. Cornell University:110-112, 1996.
3. Kaeberle ML, Maxwell D, and Johnson E. Efficacy of inactivated bovine viral diarrhea virus vaccines in a cow herd. 1990 Beef/Sheep report A.S. Leaflet R 701:42-43, 1990.
4. Bolin SR, Littledike ET, and Ridpath JF. Serologic detection and practical consequences of antigenic diversity among bovine viral diarrhea viruses in a vaccinated herd. Am J Vet Res 52(7):1033-1037, 1991.
5. Meyling A, Rensholt L, Dalsgaard K, and Jensen AM. Experimental Exposure of Vaccinated and Non-Vaccinated Pregnant Cattle to Isolates of Bovine Viral Diarrhea Virus (BVDV). Slate Veterinary Institute for Virus Research :225-231, 1985.
6. Ellsworth MA, Kelling CL, Dickinson EO, Cravens RL, and Eide EL. Fetal infection following intravenous bovine viral diarrhea virus challenge of vaccinated and unvaccinated dams. Conference of Research Workers in Animal Disease. Ellis, R.P.74<sup>th</sup>, 1994.
7. Harkness JW, Roeder PL, Drew T, Wood L, and Jeffrey M. The Efficacy of an Experimental Inactivated BVD-MD Vaccine. (none) :233-250, 1985.

8. Brownlie J. et al. protection of the bovine fetus from bovine viral diarrhea virus by means of a new inactivated vaccine. *Vet Rec*, 137:58-62, 1995
9. Frey HR and Eicken K. Untersuchungen über die Wirksamkeit einer inaktivierten BVD-Vakzine zur Erhöhung der Sicherheit einer BVD-Lebendvakzine. *Tierurztl Umschau* 50:86-93, 1995.
10. Cortese VS, Grooms DL, Ellis JA, Bolin SR, Ridpath JF, and Brock KV. Protection of pregnant cattle and their fetuses against infection with bovine viral diarrhea virus type 1 by use of modified live virus vaccine. *Am J Vet Res* 59(11):1409
11. Brock KV, Cortese VS. Experimental fetal challenge using type II bovine viral diarrhea virus in cattle vaccinated with modified-live virus vaccine. *Vet Thera* 2001; 2(4):354-360-1413, 1999.
12. Cravens RL, Ellsworth MA, Sorensen CD, and White AK. Efficacy of a temperature sensitive modified live bovine herpesvirus type 1 vaccine against abortion and stillbirth in pregnant heifers. *J.A.V.M.A.* 208(12):2031-2034, 1996.
13. M. F. Spire, J. F. Edwards, V. S. Cortese, and H. W. Leipold. Absence of ovarian lesions in IBR seropositive heifers subsequently vaccinated with a modified live IBR virus vaccine. *Agri-practice* 16 (7):33-38, 1995

**Fig. 1** – A produção de bezerros com infecção persistente (IP) ocorre quando uma cepa não citopática do BVDV (de mãe com infecção aguda ou IP) atravessa a placenta e infecta o feto entre aproximadamente 1½ e 4 meses de gestação. O nascimento de bezerros com infecção persistente pode ocorrer através de dois métodos. Legenda

