

NOVO PASSO NA LUTA CONTRA A DOENÇA HEMORRÁGICA EPIZOÓTICA

Sergio R. Pedrouzo
Serviço Técnico de Ruminantes da Vetia
14 de Março de 2025



16^{as} JORNADAS
INTERNACIONAIS
HOSPITAL VETERINÁRIO
MURALHA DE ÉVORA



UNIVETE
Responsabilidade em Saúde Animal

vêtia[®]

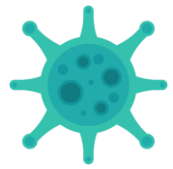
Doença hemorrágica epizoótica



A doença hemorrágica epizoótica (DHE) é uma doença infecciosa viral, não contagiosa, transmitida por vetores (mosquitos *Culicoides*), que afeta os ruminantes domésticos e selvagens.



Os bovinos e os cervídeos são os mais suscetíveis à infecção e à doença, que pode ser clínica (gravidade variável) ou subclínica. Os ovinos são suscetíveis à infecção mas possuem baixa suscetibilidade à doença clínica. Os caprinos têm uma suscetibilidade muito baixa à infecção e à doença.



O vírus da DHE é um orbivírus, o seu período de incubação é de 2-10 dias e a duração da viremia é, em média, de 50 dias, mas pode durar vários meses.



Trata-se de uma doença de declaração obrigatória nos termos do Regulamento de Execução (UE) 2020/2002 da Comissão.



Não se trata de uma zoonose, não afeta os seres humanos e, por conseguinte, não representa um risco para a saúde pública.

Doença hemorrágica epizoótica



Patógeno

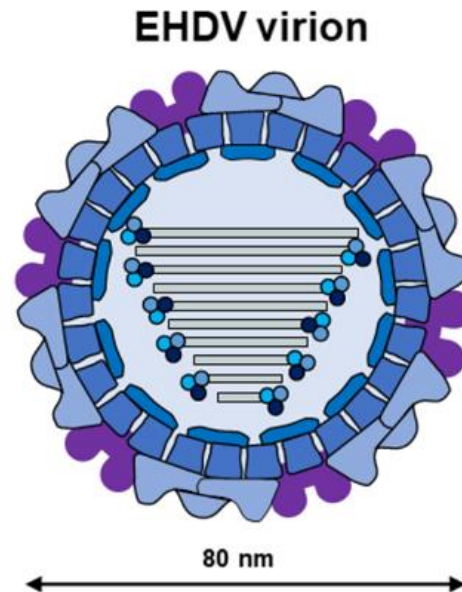
- Presença elevada do vírus da DHE na zona: animais virêmicos e/ou vetores portadores






Vetor

- Elevado número e atividade dos mosquitos *Culicoides* que propagam o vírus entre hospedeiros

Hospedeiro

- Vacas sem imunidade específica para a DHE



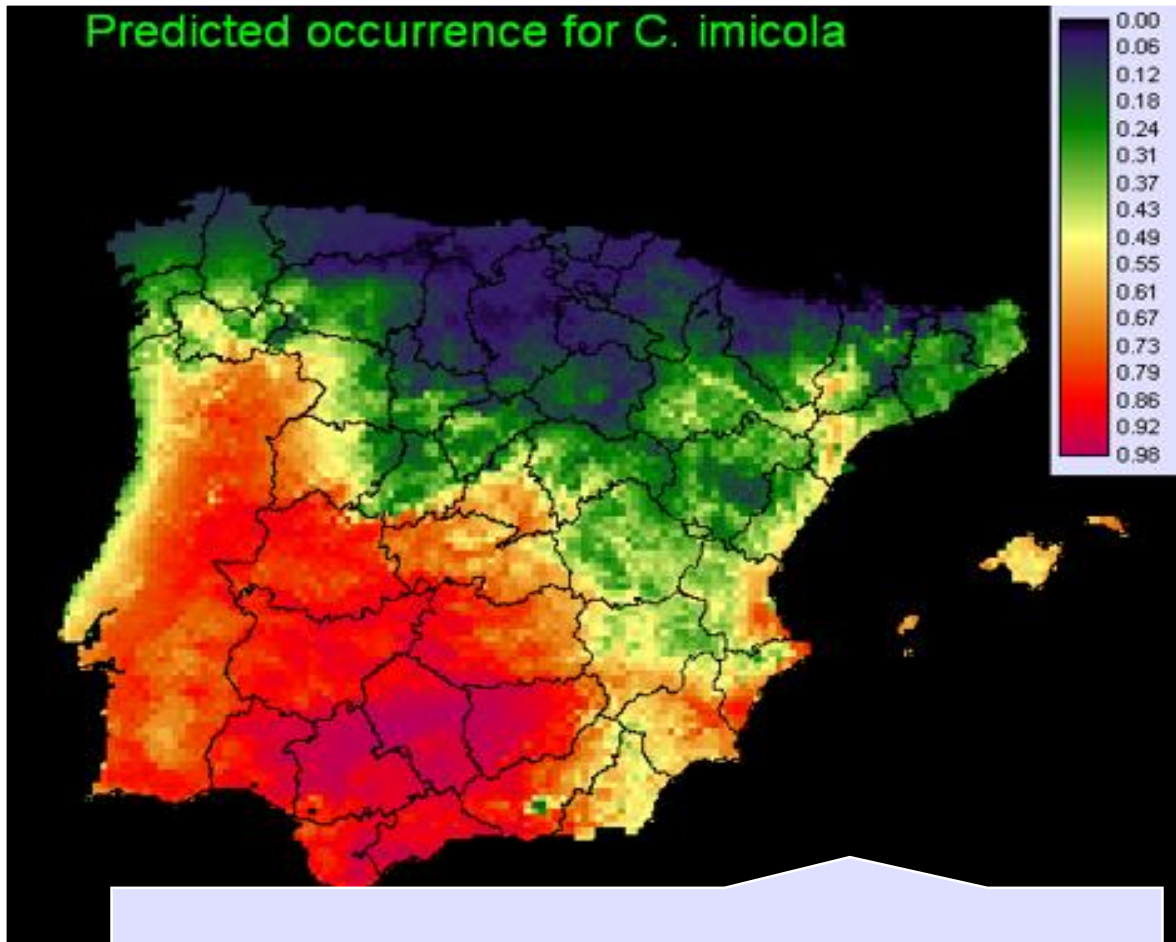
<u>Virion Components</u>	
	VP2 (60 trimers)
	VP5 (120 trimers)
	VP7 (260 trimers)
	VP3 (60 dimers)
	RNA Polymerase Complex (VP1, VP4 and VP6)

<u>Non-Structural Proteins</u>		
- NS1	- NS2	- NS3/NS3A
	- NS4	- NS5

DHE...
como
funciona?

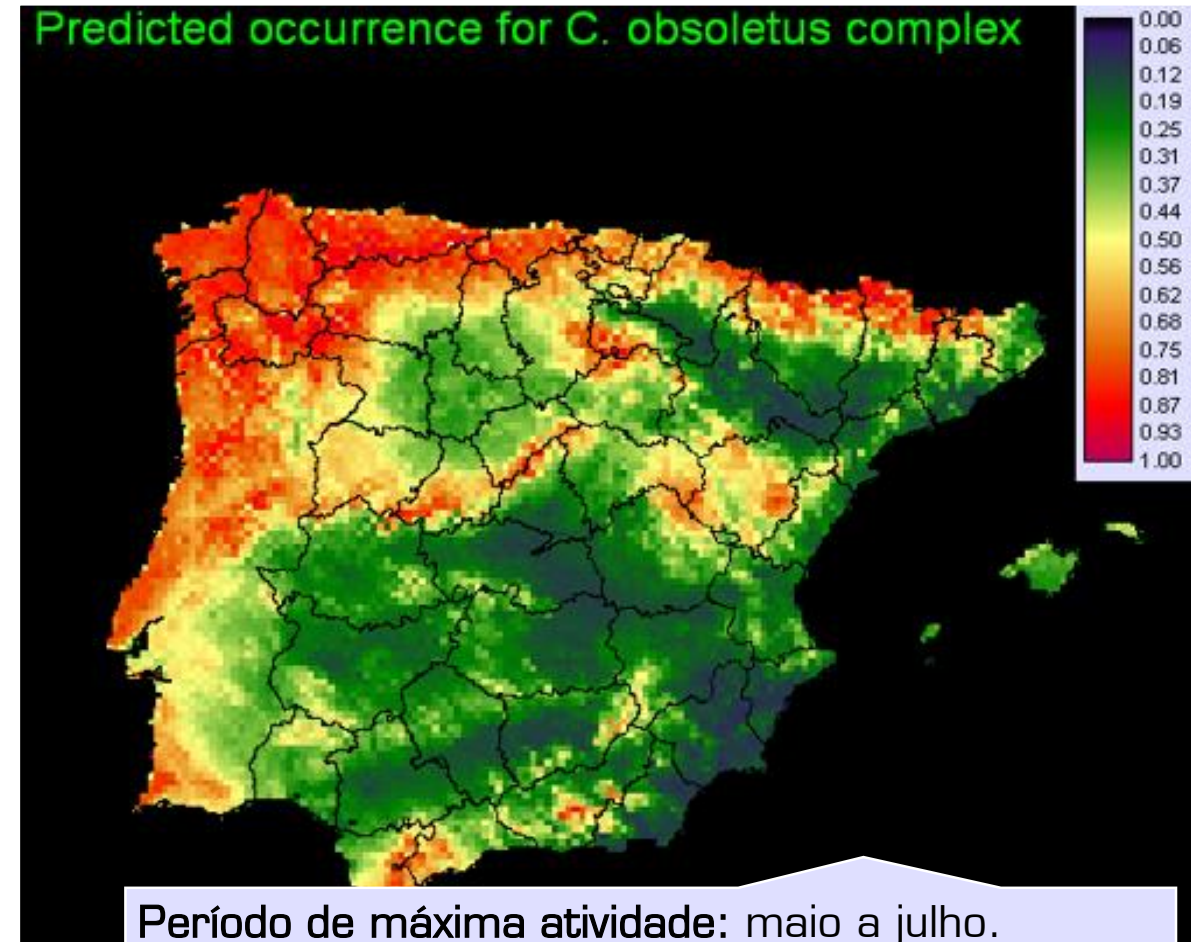
- Vírus da DHE tem 7 serótipos identificados: 1, 2, 4, 5, 6, 7 e 8.
- Serótipo 8 está a circular em Portugal.
- Patogenicidade diferente entre serótipos e estirpes.
- Replicação endotelial que conduz a danos vasculares e é responsável por sinais e lesões clínicas.
- Sem imunidade cruzada.

Culicoides, distribuição



Período de máxima atividade: agosto a outubro.

Período de menor atividade: dezembro a abril.



Período de máxima atividade: maio a julho.

Período de menor atividade: novembro a março
(ainda assim relativamente alta e podendo estar presente todo o ano).

DHE, sintomas

Febre, depressão e anorexia

Cianose na cavidade nasofaríngea e úlceras nas mucosas

Prolapso lingual, hipersalivação e disfagia

Laminite e claudicação



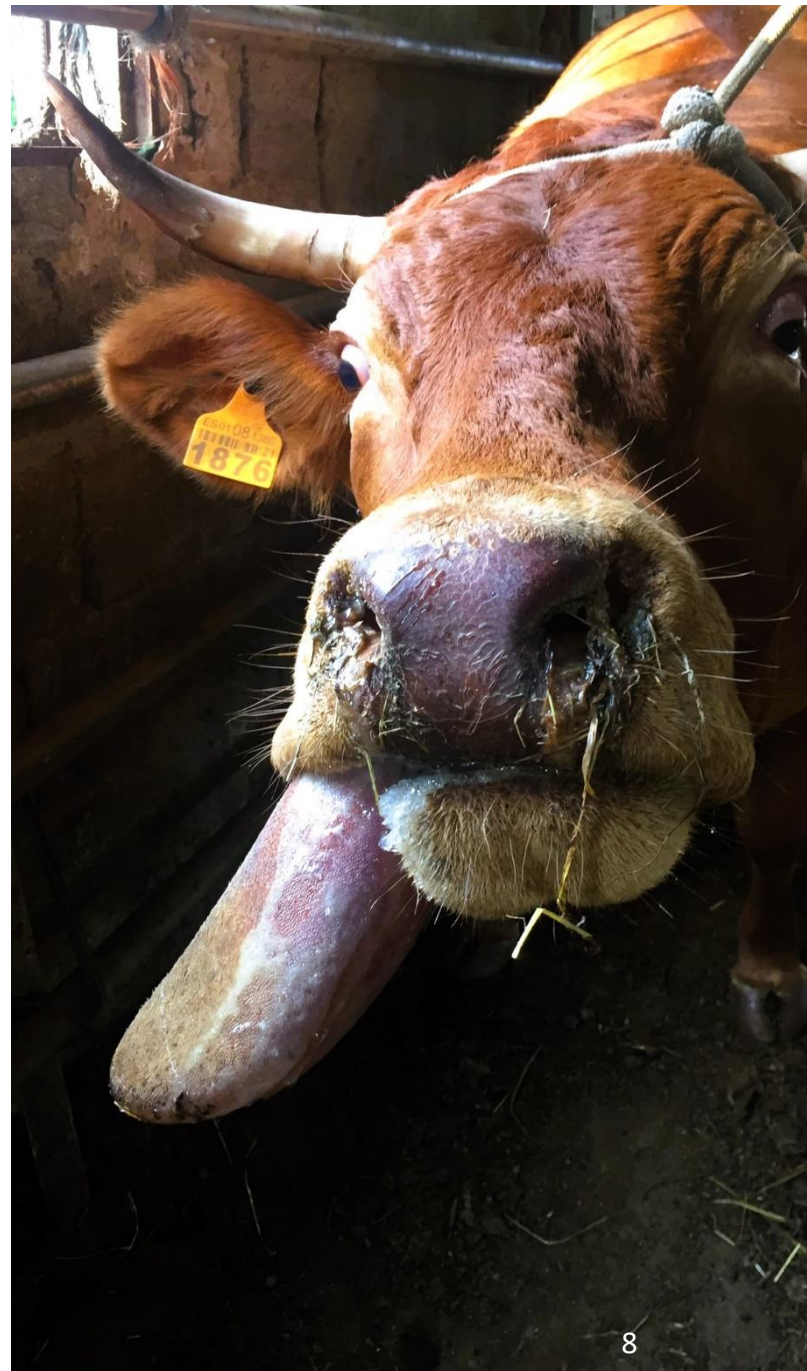
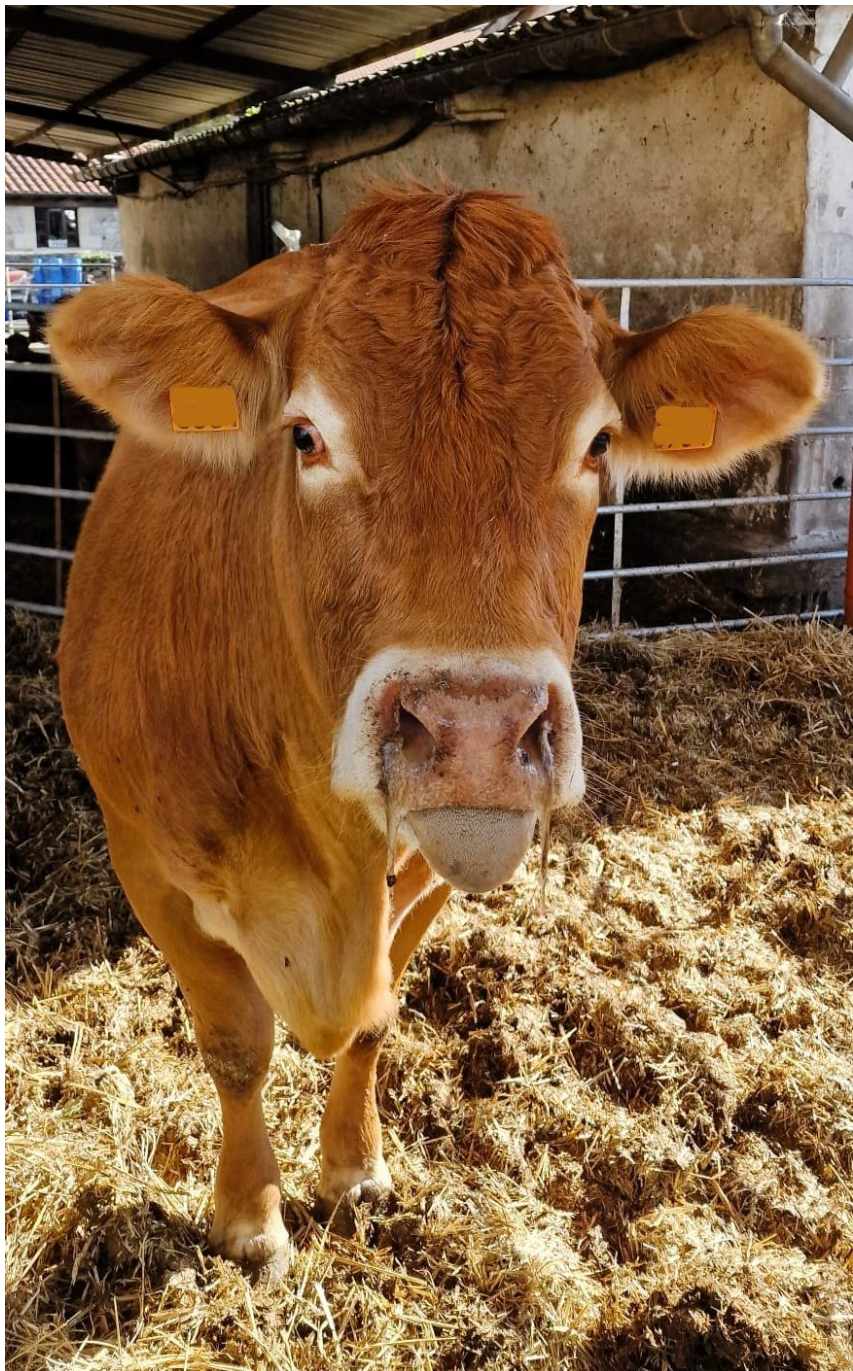
Edema palpebral, facial e da cabeça

Descarga ocular, nasal e dispneia

Diarreia sanguinolenta ou melena

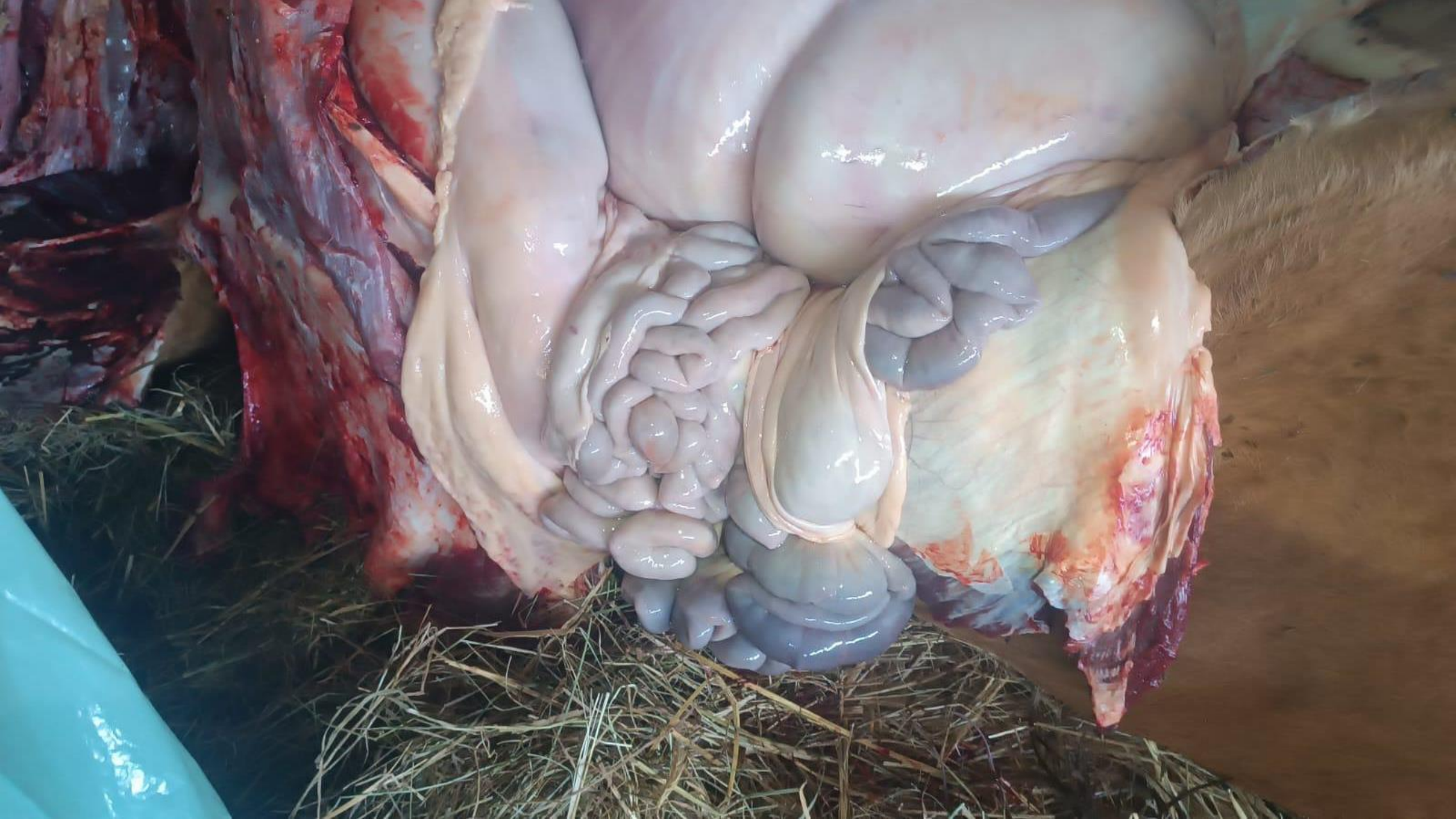
Eritema do úbere e agalaxia







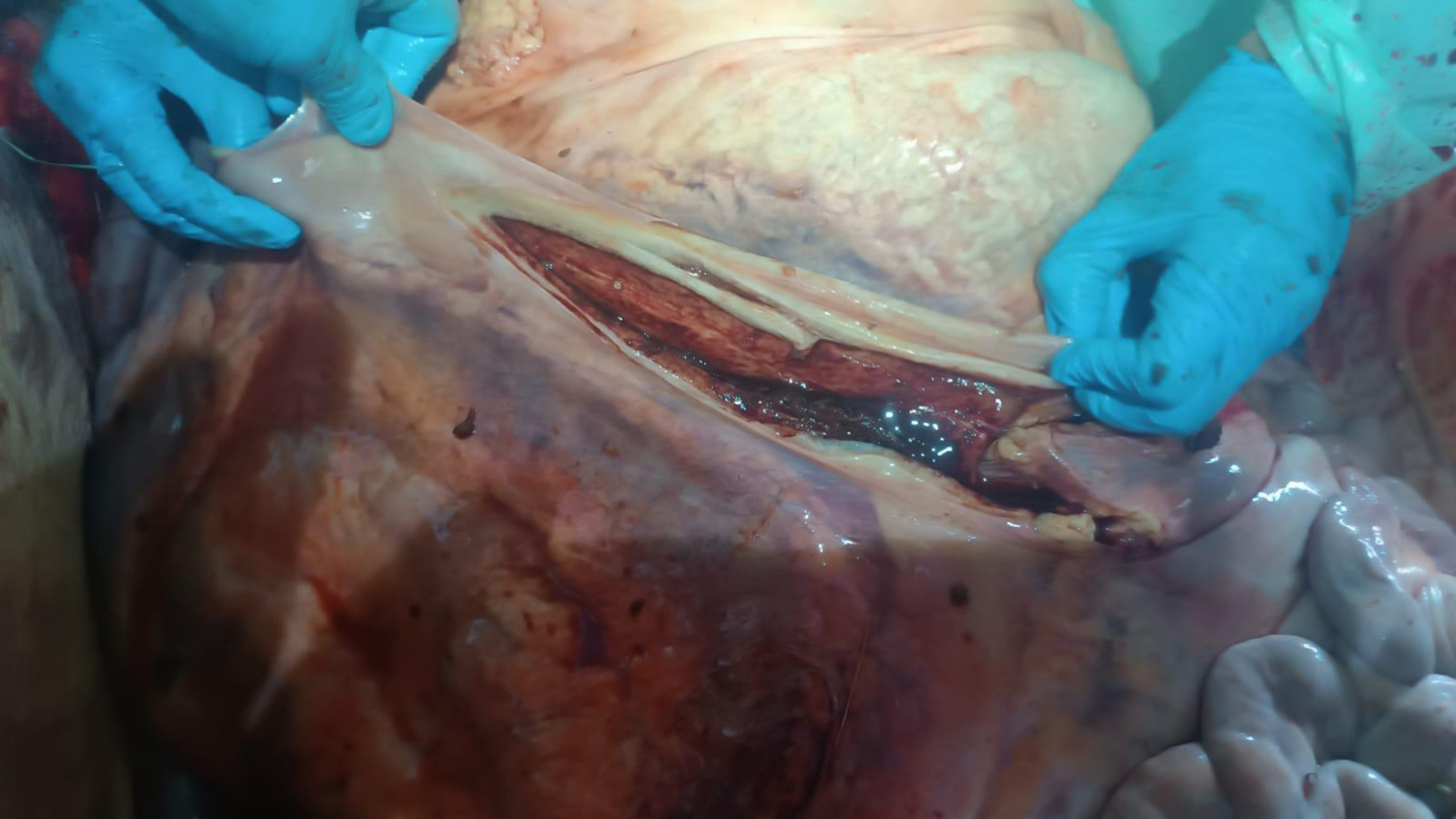




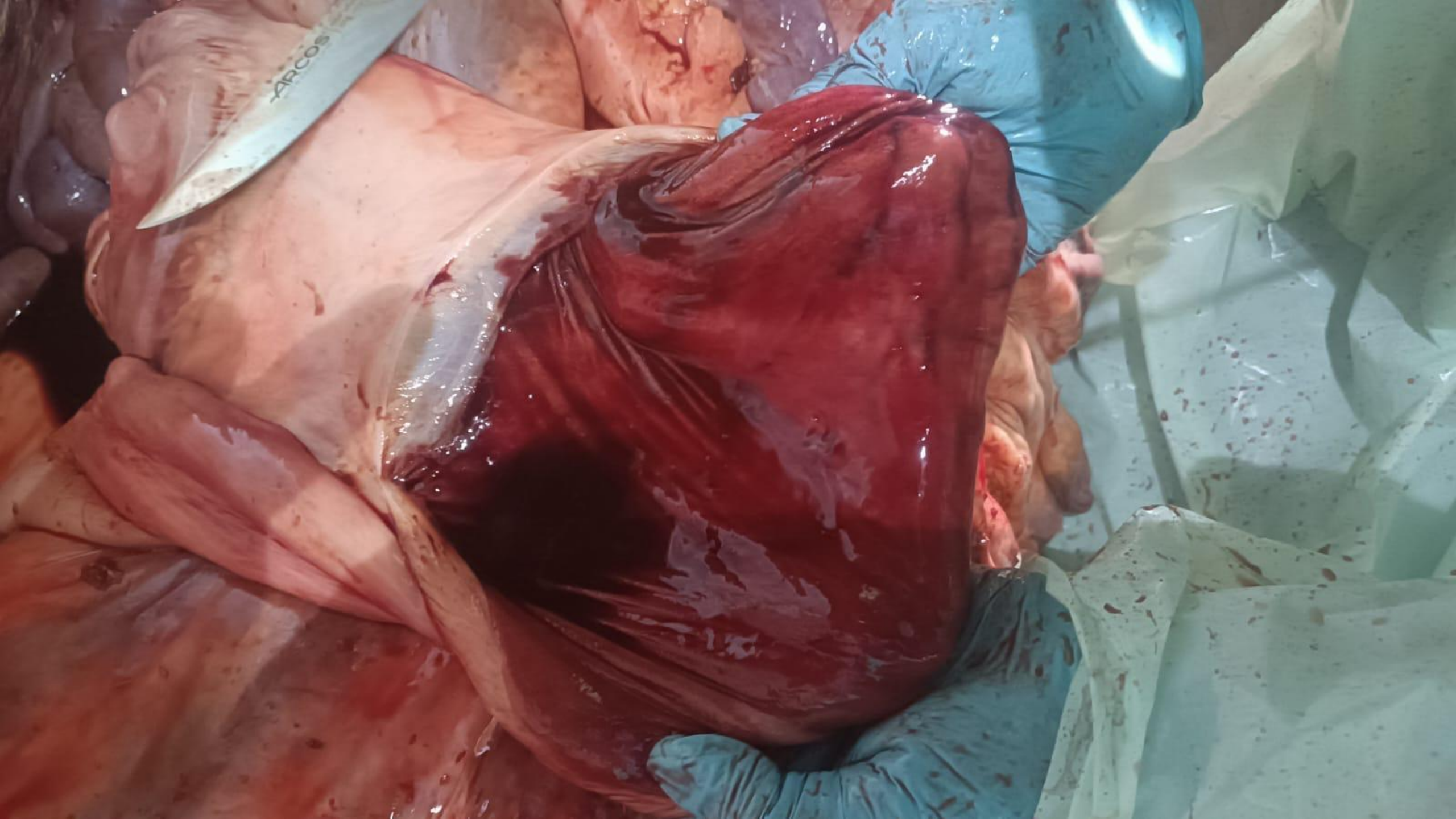












DHE, consequências

Aumento da mortalidade
(até 5%)

Aumento dos custos com
tratamentos e mão de
obra

Quebras produtivas: GMD
/ produção de leite

Aumento da incidência de
abortos, nados-mortos e
vitelos débeis ao
nascimento



Redução da fertilidade
(infertilidade em machos)

Imunossupressão e
aumento da
susceptibilidade a outras
doenças

Maior taxa de reposição
(mortes e refugos)

Restrição do movimento
dos animais

DHE, consequências

Graves perdas económicas

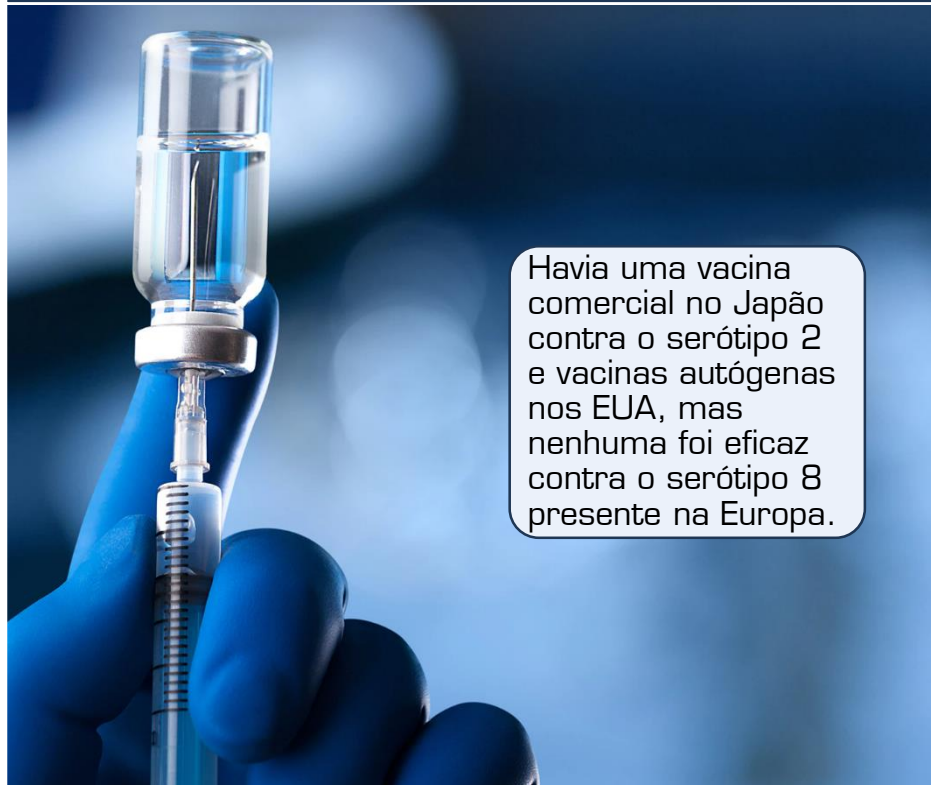


Stress emocional



DHE, prevenção

Até agora, as medidas de controlo da doença têm sido muito complexas devido à ausência de uma vacina contra o serótipo do vírus da DHE que circula na Europa.



Havia uma vacina comercial no Japão contra o serótipo 2 e vacinas autógenas nos EUA, mas nenhuma foi eficaz contra o serótipo 8 presente na Europa.

Só poderia ser feito com base na tentativa de controlar o vetor, o que é praticamente impossível devido à sua ampla disseminação, ciclo de vida e comportamento;

CONTROLO DO VETOR

- Aplicação de inseticidas ou larvicidas para reduzir as zonas de reprodução dos *Culicoides*.
- Utilização de repelentes que possam reduzir as picadas e o risco de infeção.
- Reforço da limpeza, desinfeção e desinsetização dos veículos à entrada e saída da exploração.

RESTRIÇÃO DO MOVIMENTO DOS ANIMAIS

- Evitar o transporte dos animais de zonas afetadas para zonas livres de doença.

PRIMEIRA VACINA

Já existe prevenção disponível através de uma vacina inativada do serotipo 8 do vírus da Doença Hemorrágica Epizootica, em suspensão injetável

Indicada para a imunização ativa dos bovinos na prevenção da Doença Hemorrágica Epizootica



Via SC
Dose: 4 ml



Programa de vacinação:
A partir dos 2 meses de idade
2 doses com intervalo de 3 semanas
Revacinação: anual



Apresentações:
100 ml (25 doses)
252 ml (63 doses)

Já em Agosto de 2024, a DGAV concedeu uma autorização de utilização temporária (n.º 2 artigo 110.º - Regulamento (UE) 2019/6) para a única vacina existente contra o serótipo 8 do vírus da DHE em bovinos, surgindo aqui a ferramenta chave para o controlo desta doença.

A vacinação: evita perdas diretas nas explorações pelos sintomas e lesões da doença; ajuda a controlar a sua propagação; ~~facilita a circulação dos animais.~~

Etapas do desenvolvimento da vacina

Obtenção da estirpe -> Laboratório Central Veterinário de Algete (MAPA).

Estratégia -> utilizar o mesmo processo de outras vacinas em produção.

Ensaio à escala laboratorial.

Ensaio à escala industrial.

Fabrico de lotes à escala industrial sob condições GMP.

Primeiros ensaios clínicos: segurança, determinação da dose e eficácia -> Desafio Infecioso

Fase regulamentar: ATU e EMA (artigo 25).

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de vacina contém:

Substância(s) ativa(s):

Virus inativado de doença hemorrágica epizoótica (EHE), serotipo 8 $10^{5.5} \text{CCID}_{50}^*$

* CCID_{50} : dose infecciosa de 50% em cultura celular correspondente ao título antes da inativação.

Adjuvante(s):

Hidróxido de alumínio
Saponina purificada (Quil A)

Excipiente(s):

Composição qualitativa dos excipientes e outros componentes

Tiomersal
Cloreto de sódio
Fosfato dissódico
Fosfato de potássio
Água para injetáveis

6 mg.
0,05 mg.

Não há risco de transmissão de doenças.

É feita por inativação do ARN (10 vezes a quantidade de inativante necessária).

O isolado de vírus utilizado foi fornecido pelo Laboratório Central Veterinário de Algete (MAPA).

Vacina muito imunogénica (potencia baixa).

Existe muita experiência com estes adjuvantes e excipientes.

3. INFORMAÇÃO CLÍNICA

3.1 Espécies-alvo

Bovinos.

3.2 Indicações de utilização para cada espécie-alvo

Imunização ativa de bovinos para prevenir a virémia e reduzir os sinais clínicos causados pelo vírus da doença hemorrágica epizootica.

Início da imunidade: 21 dias após a conclusão do esquema de primovacinação.

Duração da imunidade: não foi estabelecida.

3.3 Contraindicações

Não existentes.

Previne a replicação viral com 100% de eficácia:

- Previne os sinais clínicos da doença.
- Evita que o animal seja um reservatório para o vírus.

Estima-se que seja de 1 ano devido ao perfil muito semelhante ao de outras vacinas em linha.

3.7 Utilização durante a gestação, a lactação ou a postura de ovos

Gestação:

Pode ser administrado durante a gestação.

Lactação:

Não existe informação disponível sobre o uso da vacina em vacas lactantes.

Segurança verificada.

Fertilidade:

A segurança e a eficácia da vacina não foram determinadas em machos reprodutores. Nesta categoria de animais, a vacina só deve ser administrada em conformidade com a avaliação do benefício/risco realizada pelo médico veterinário responsável e/ou Autoridades Nacionais Competentes.

Não estudado.

3.8 Interação com outros medicamentos e outras formas de interação

Não existe informação disponível sobre a segurança e a eficácia desta vacina quando utilizada com qualquer outro medicamento veterinário. A decisão da administração desta vacina antes ou após a administração de outro medicamento veterinário, deve ser tomada caso a caso.

3.6 Eventos adversos

<p>Frequentes (1 a 10 animais / 100 animais tratados):</p>	<p>Inflamação no local de injeção* Nódulo no local de injeção**</p>
----------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------

*Inflamação transitória no local de injeção de diâmetro inferior a 5.5 cm.

**Nódulo transitório não doloroso no local de injeção com menos de 3 cm de diâmetro.

Únicas reações adversas observadas (1-10% animais tratados).

3.12 Intervalos de segurança

Zero dias.

No leite e carne.

5.2 Prazo de validade

Prazo de validade do medicamento veterinário tal como embalado para venda: 18 meses.

Prazo de validade após a primeira abertura do acondicionamento primário: 10 horas.

5.3 Precauções especiais de conservação

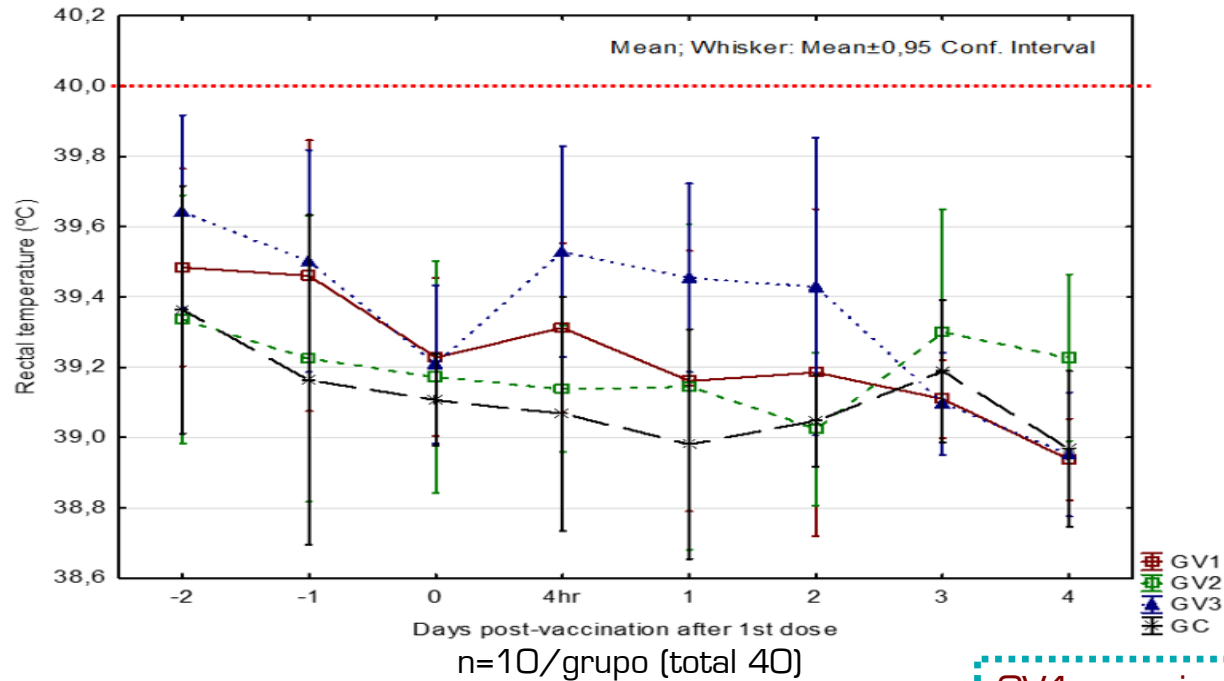
Conservar e transportar refrigerado (2 °C – 8 °C).

Não congelar.

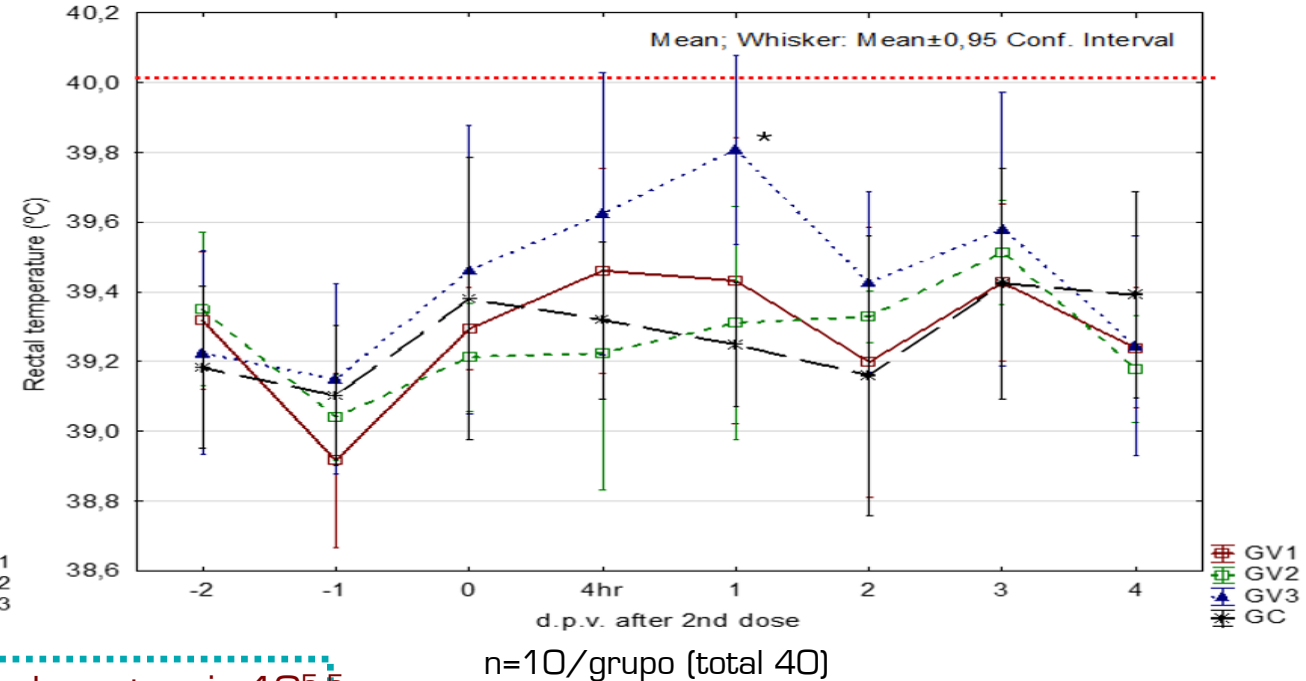
Proteger da luz.

Avaliação da segurança

1ª dose



2ª dose



GV1 = vacinado, potencia $10^{5,5}$
 GV2 = vacinado, potencia 10^6
 GV3 = vacinado, potencia $10^{6,5}$
 GC = não vacinado

Medição da temperatura retal

Apenas o grupo com o título mais elevado (GV3) registou um aumento significativo da temperatura 24 horas após a 2ª dose. Este aumento estava dentro das margens permitidas na monografia de segurança (aumento individual 2°C e média $1,5^{\circ}\text{C}$).

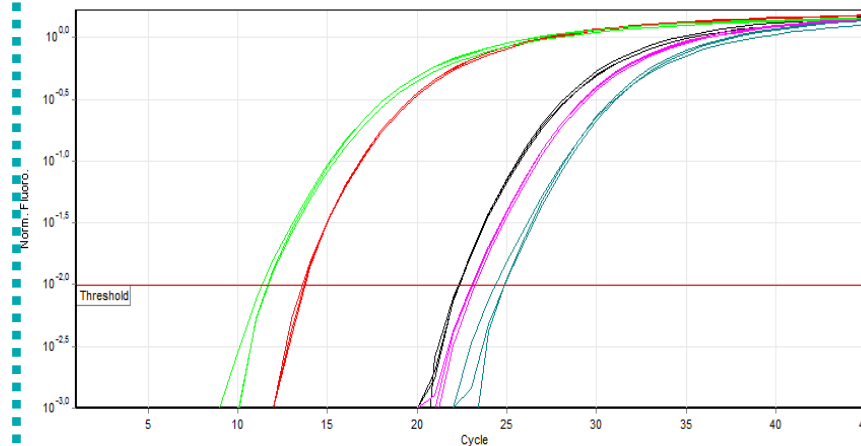
Avaliação da eficácia

A eficácia da vacina foi avaliada após vacinação e durante 14 dias após a infecção experimental de 3 formas:

Avaliação clínica diária
(incluindo temperatura retal)

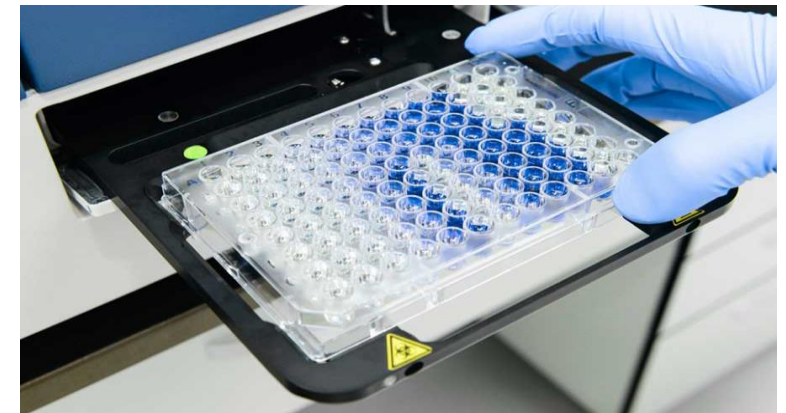


Avaliação da viremia por qPCR de 2 em 2 dias (0-14 d.p.i.) com um limite de detecção muito baixo



LOD=5 TCID₅₀/ml

Avaliação da resposta humoral por ELISA de bloqueio e seroneutralização (0, 21 e 42 d.p.v. + 14 d.p.i.)



Avaliação da eficácia

qPCR

Group	Id	Replica	T0 p.i.	T2 p.i.	T4 p.i.	T7 p.i.	T9 p.i.	T11 p.i.	T14 p.i.
GV1	628	1	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined		
GV1	628	2	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined		
GV1	2284	1	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined		
GV1	2284	2	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined		
GV1	3344	1	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined		
GV1	3344	2	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined		
GV1	4704	1	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined		
GV1	4704	2	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	100%	
GV1	4708	1	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Neg	
GV1	4708	2	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined		
GV1	4945	1	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined		
GV1	4945	2	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined		
GV1	8060	1	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined		
GV1	8060	2	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined		
GV1	8593	1	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined		
GV1	8593	2	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined		

GV2	1582	1	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined		
GV2	1582	2	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined		
GV2	1619	1	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined		
GV2	1619	2	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined		
GV2	2282	1	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined		
GV2	2282	2	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined		
GV2	4949	1	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined		
GV2	4949	2	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	100%	
GV2	4951	1	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Neg	
GV2	4951	2	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined		
GV2	5676	1	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined		
GV2	5676	2	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined		
GV2	6774	1	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined		
GV2	6774	2	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined		
GV2	8326	1	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined		
GV2	8326	2	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined		

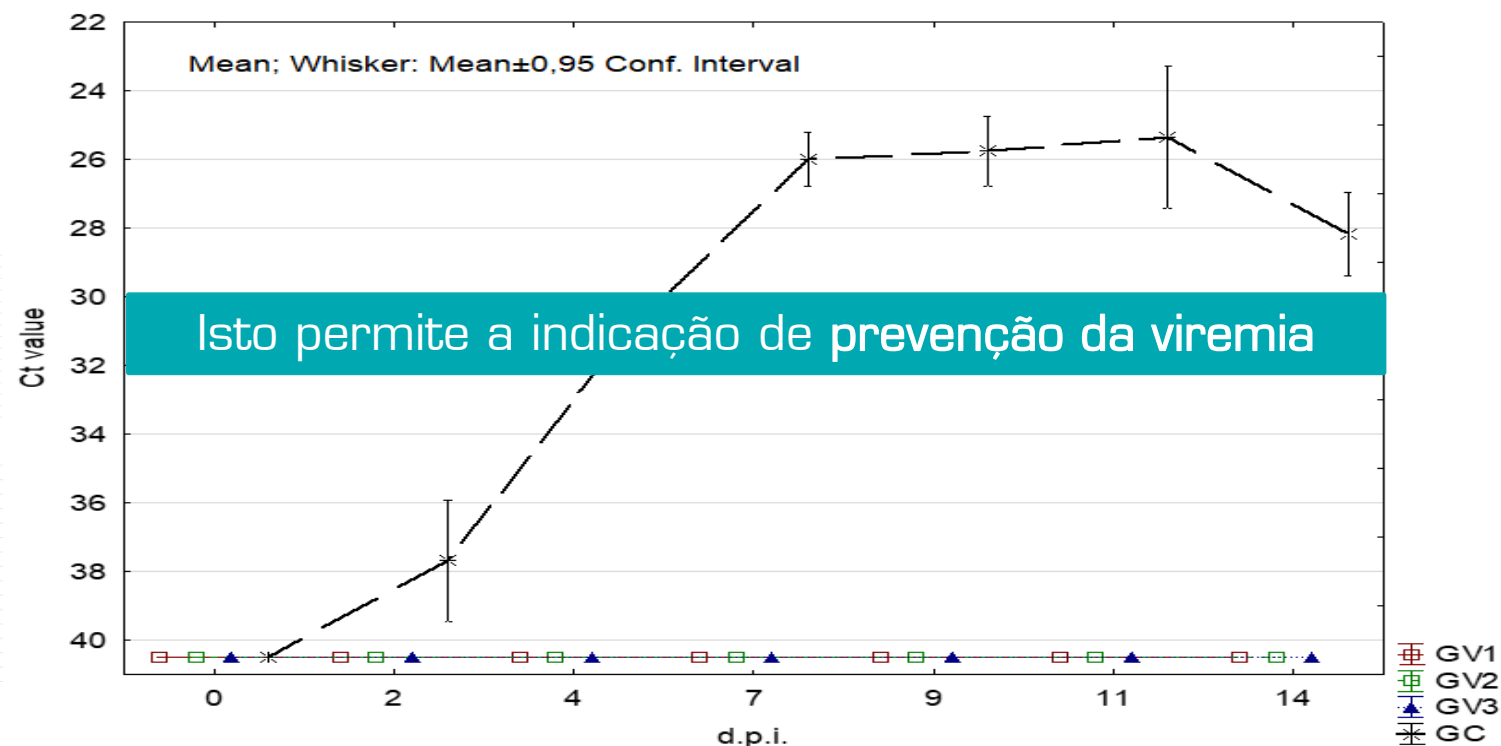
GV3	899	1	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined		
GV3	899	2	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined		
GV3	2260	1	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined		
GV3	2260	2	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined		
GV3	4948	1	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined		
GV3	4948	2	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined		
GV3	4953	1	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined		
GV3	4953	2	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	100%	
GV3	5914	1	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Neg	
GV3	5914	2	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined		
GV3	5915	1	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined		
GV3	5915	2	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined		
GV3	8611	1	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined		
GV3	8611	2	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined		
GV3	9429	1	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined		
GV3	9429	2	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined	Undetermined		

GC	185	1	Undetermined	37,27	31,64	25,98	24,10		
GC	185	2	Undetermined	36,65	31,67	25,69	25,80		
GC	2287	1	Undetermined	38,03	31,38	24,73	24,61		
GC	2287	2	Undetermined	36,81	31,15	24,58	24,80		
GC	3065	1	Undetermined	35,25	32,19	25,98	25,02		
GC	3065	2	Undetermined	35,55	32,03	26,74	25,34		
GC	4702	1	Undetermined	40,50	30,41	27,05	25,06		
GC	4702	2	Undetermined	40,50	30,83	26,37	25,00		
GC	4947	1	Undetermined	40,50	29,63	24,69	24,60		
GC	4947	2	Undetermined	40,50	29,32	24,85	24,61		
GC	4952	1	Undetermined	37,95	31,12	25,79	27,14		
GC	4952	2	Undetermined	36,81	30,96	25,56	27,42		
GC	6438	1	Undetermined	38,50	32,68	27,71	26,97		
GC	6438	2	Undetermined	38,65	32,87	27,07	26,61		
GC	8617	1	Undetermined	34,94	29,53	26,76	27,62		
GC	8617	2	Undetermined	34,55	29,37	26,37	27,46		

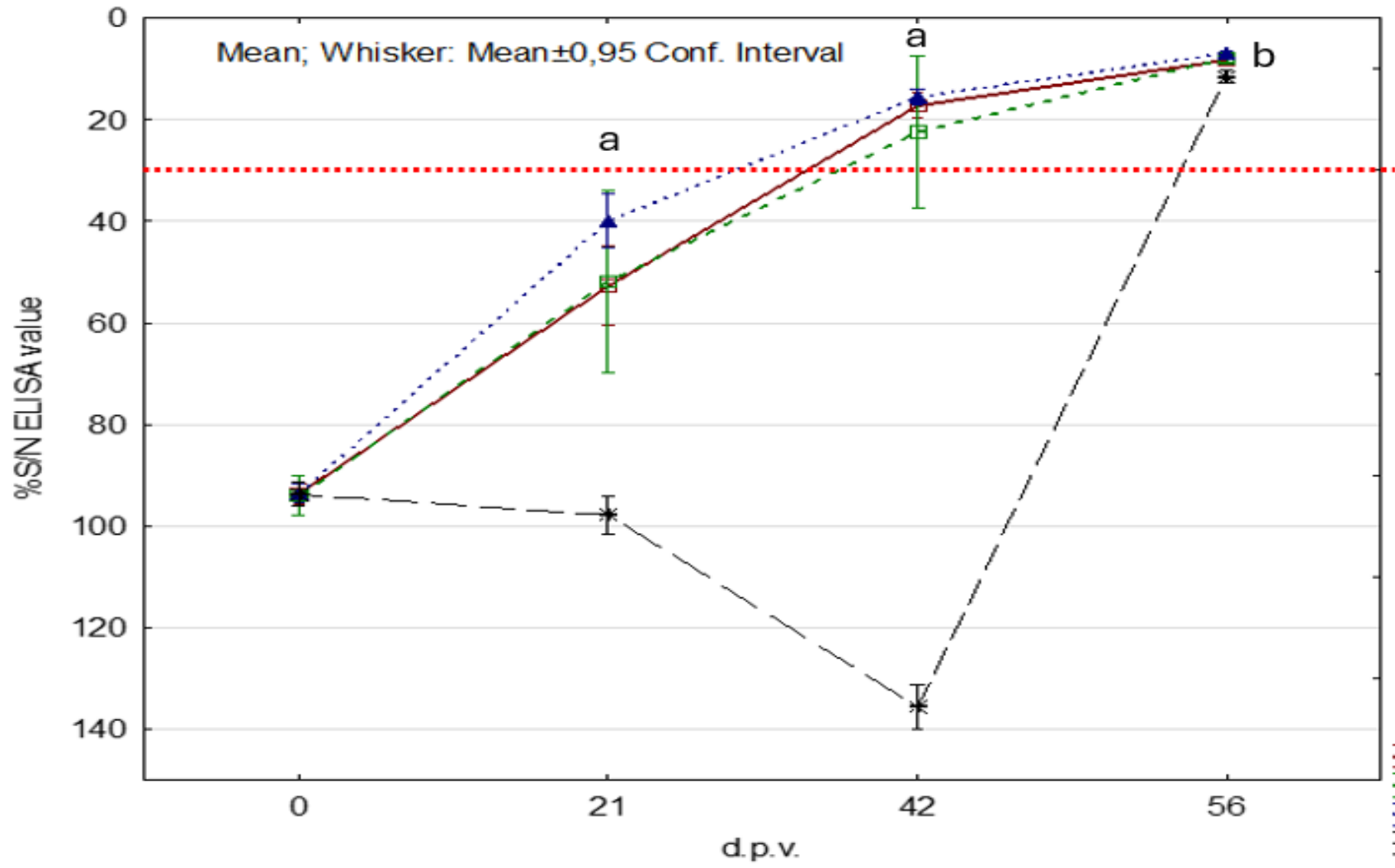
n=8/grupo (total 32)

O principal parâmetro para avaliar a eficácia é a **viremia**. Para avaliar este parâmetro efetuou-se uma infecção experimental dos animais dos diferentes grupos (inoculação do vírus):

- Nenhum animal vacinado foi positivo em nenhum momento, independentemente do título da vacina.
- Todos os animais de controlo desenvolveram viremia, validando o modelo e a execução correta do desafio experimental.



Avaliação da eficácia



A serologia convencional por ELISA de bloqueio deteta anticorpos (IgG) contra o vírus da DHE VP7, que não estão relacionados com a proteção, mas simplesmente com a resposta humoral após o contacto com a vacina e/ou o vírus.

Nos grupos vacinados, observa-se um aumento positivo após a primeira dose (dia 0) e a segunda dose (dia 21), e um ligeiro aumento após a infeção (dia 42). No grupo de controlo, só se observa uma resposta após a infeção (dia 42).

Comercialização

RESULTADOS DA VACINAÇÃO

>6.500.000 DOSES VENDIDAS

>1.000.000 VACAS VACINADAS



DHE, o que podemos fazer?



Vacinar contra DHE-8

Primovacinação a partir dos 2 meses de idade, 2 doses com intervalo de 3 semanas. Recomendada revacinação anual.



Controlo dos vetores e redução da exposição dos animais aos mesmos (inseticidas, larvicidas, repelentes).



Manejo nutricional: manter os animais com boa condição corporal.



Estabelecer um plano sanitário global (vacinação e desparasitação): melhoria da imunidade geral.



Vigilância dos animais e deteção precoce da doença: rápida ação terapêutica.

DHE, conclusões



A doença hemorrágica epizootica (DHE) é uma doença emergente na Europa que afeta os ruminantes domésticos e selvagens, causando grandes perdas económicas.



A vacinação contra o serótipo 8 do vírus é fundamental para o controlo da doença.



A vacina disponível atendeu muito bem a todas as expectativas de segurança e eficácia.

DHE BOVINOS

PRIMEIRA VACINA CONTRA
A DOENÇA HEMORRÁGICA EPIZOÓTICA

Vacina inativada Serotipo 8

Disponível mediante autorização excepcional

vêtia[®]

A COMPANY OF ZENDAL GROUP

 **UNIVETE**
Responsabilidade em Saúde Animal

Em caso de dúvida consulte o seu Médico Veterinário.



Info DGAV

Muito obrigado pela vossa atenção!