

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus pais, que sempre me inspiraram a lutar pelos meus objectivos e me apoiaram em todos os momentos bons e menos bons da caminhada que me trouxe até aqui!

Agradecimentos

Agradeço à Pfizer Saúde Animal, em particular ao Dr. Mário Hilário, por me ter dado a oportunidade de realizar este estágio, que abriu os meus horizontes para um mundo extremamente interessante e “viciante”, mesmo, que é o mundo do marketing farmacêutico veterinário.

Mas sem o incentivo do meu querido Mestre, o Dr. Jorge Mineiro, nunca sequer tinha sonhado lá chegar!

Não menos importante, o meu segundo Mestre, o Dr. Pedro Carreira, que me despertou o bichinho dos Grandes Animais.

Obrigado Professora Berta por tudo, sobretudo pelo apoio nos momentos mais desesperantes!

E, ainda, à minha família, aos meus fofinhos, Alex e Nina, ao André e a todos os meus amigos, por tanta coisa...

***Controlo do Vírus da Diarreia Viral Bovina e as suas implicações na Fertilidade.
Elaboração de Plano de Marketing de nova vacina.***

Resumo: O BVDV apresenta uma enorme variabilidade genética e antigénica. Sendo um vírus ARN (Pestivirus), a sua capacidade de mutação e recombinação confere-lhe, tanto a capacidade de causar infecções subclínicas (com indução de imunossupressão), como de desencadear doença hiperaguda e fatal, frequentemente em sinergismo com outros agentes. Mas o principal impacto económico da sua presença na exploração é ao nível da fertilidade, ainda que, muitas vezes, não seja perceptível. Os efeitos da infecção intra-uterina dependem, essencialmente, do momento da infecção, da patogénecidade e biotipo da estirpe infectante, e do estado imunitário da mãe, sendo o mais grave o desenvolvimento de fetos persistentemente infectados (PI). Isto porque, caso sobrevivam, vão perpetuar a infecção, dado que excretam continuamente o vírus, infectando todos os animais co-habitantes, inclusive fêmeas gestantes que, assim, passam o vírus à geração seguinte. Estes animais apresentam, na maioria dos casos, uma *performance* normal, só sendo detectados se desenvolverem a Doença das Mucosas (DM), que apesar de ser a vertente clinicamente mais evidente do BVD, é aquela que menos prejuízos causa na economia das explorações. Num programa de controlo do BVDV, a nível da manada, os objectivos mais importantes serão: identificar e eliminar os animais PI; evitar a entrada de novos animais PI ou animais na fase de virémia e evitar a infecção fetal, particularmente no primeiro terço da gestação (medidas de biossegurança); e monitorizar a evolução do programa, de forma a evitar novas infecções. Para atingir estes objectivos é necessário usar os testes disponíveis com critério e bons conhecimentos da patogenia do BVDV. A vacinação é uma ferramenta valiosa para evitar a infecção fetal e cortar o ciclo de infecção na sua raiz, para além de proteger explorações que se tornam livres de animais PI em zonas nas quais o BVDV é endémico. A vacina PregSure® BVD dos Laboratórios Pfizer é, precisamente, uma nova vacina que visa o controlo das perdas reprodutivas por BVDV. A elaboração do plano de marketing para esta vacina beneficia dum conhecimento técnico profundo acerca do vírus, resumidamente citado acima, e que é amplamente dominado pelo médico veterinário, ao contrário de outros profissionais. Para além disso, as particularidades do mercado alvo requerem, não só um estudo de viabilidade económica deste produto, como também uma segmentação bem definida, com vista a elaborar as estratégias de comunicação mais adequadas. De facto, muitas vezes não basta a qualidade do produto, se essa não for apreendida, tal qual, pelo consumidor, e esse é o derradeiro objectivo dum plano de marketing.

Palavras-chave: imunossupressão, infecção intra-uterina, animais PI, controlo, vacina PregSure® BVD, plano de marketing.

***Bovine Viral Diarrhea Virus Control and its implications on Fertility.
Development of a Marketing Plan for a new vaccine.***

Abstract: The BVDV displays enormous genetic and antigenic variability. Since it is an RNA virus (Pestivirus), its mutation and recombination capabilities provide it with the ability to both cause subclinical infections (such as immunosuppression induction) and trigger hyperacute and fatal diseases, often synergically with other agents. But the reproductive losses may be the most economically important consequences associated with BVDV infection at the herd level, although isn't always that so clear. The effects of intra-uterine infection essentially depend on: time of infection; pathogenicity and biotype of the infecting strain; and the mother's immune condition. The most serious effect is the development of persistently infected (PI) fetuses because, in case of their survival, the infection will be perpetuated. Indeed, they shed the virus continuously through body secretions and infect all cohabiting cattle, including gestating females which then pass on the virus to the following generation. In most cases, these animals are apparently healthy and will only be detected if they develop the Mucosal Disease (MD) which is the most dramatic outcome associated with BVDV infection; because of the special circumstances that required for it to occur, it doesn't causes important economic losses. The central elements of any BVDV control program must be: identification and elimination of PI animals; prevention against the admission of new PI animals or animals at the viremia stage so as to avoid fetal infection particularly during the first third of the gestation period (biosecurity measures); continuous surveillance to avoid new infections. In order to reach these goals it is essential to make careful use of available tests through good knowledge of the BVD pathogenics. Vaccination is a valuable tool so as to avoid fetal infection and thus protect farms that render PI animals extinct, in areas where the BDV virus is endemic. The PregSure[®] BVD vaccine of Pfizer Animal Health is a new vaccine precisely aiming at the control of BVD-caused reproduction losses. Furthermore, the development of a marketing plan for this new vaccine has greatly benefitted from the contributing presence of veterinarians, who due to their thorough technical understanding of the virus and its industry context (as summarily presented above), provide unique insights to the project. In addition, the specifics of the target market require not only a methodical economic viability study, but also adequate market segmentation and positioning so as to develop optimal promotion strategies. In fact, product quality is not sufficient by itself if it is not fully acknowledged by the customer, and that is the ultimate goal of a marketing plan.

Keywords: immunossuppression, intra-uterine infection, PI animals, control, PregSure[®] BVD vaccine, marketing plan.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	1
2. Enquadramento Teórico	3
2.1 Marketing Farmacêutico	3
3. Caracterização da Organização	4
3.1 Apresentação da empresa	4
3.2 A Pfizer – Evolução histórica	5
3.3 A Pfizer Saúde Animal	7
3.3.1 Nova cultura	7
3.3.2 Estrutura organizacional	7
3.3.3 Situação económico-financeira	8
3.3.4 Situação comercial	9
4. Controlo do Vírus da Diarreia Viral Bovina (BVDV) e as suas implicações na Fertilidade	
- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
4.1 Introdução	15
4.2 Diversidade genética e antigénica do BVDV	17
4.3 Epidemiologia	21
4.3.1 Distribuição geográfica e prevalência da infecção pelo BVDV	21
4.3.2 Mecanismos de transmissão e infecção pelo BVDV	23
4.3.3 Dinâmica da infecção pelo BVDV em populações	25
4.4 Patogénese das infecções pelo BVDV	26
4.4.1 Transmissão horizontal	26
4.4.2 Transmissão pelo sémen	31
4.4.3 Transmissão vertical	33
4.4.4 Infecção persistente	37
4.5 Diagnóstico do BVDV	40
4.5.1 Rastreio de vacarias de leite	41
4.5.2 Rastreio de vacadas de carne	42
4.5.3 Diagnóstico de aborto provocado pelo BVDV	43
4.5.4 Identificação dos animais persistentemente infectados	43
4.6 Abordagens de controlo do BVDV	44
4.6.1 Programas do tipo “ <i>Test and Cull</i> ”	44
4.6.2 Programas do tipo “ <i>Test and Cull</i> ”, com vacinação estratégica	46
5. SOLUÇÃO DA PFIZER PARA O CONTROLO DO BVDV: Vacina PregSure® BVD	50
5.1 Resumo das Características do Medicamento (RCM) Imunológico	50
5.2 Relação entre o modo de acção e o sistema adjuvante: Procision-A™	51

5.2.1	O papel dos adjuvantes das vacinas	52
5.2.2	Os componentes do sistema adjuvante Procision-A™	52
5.2.3	Resposta imunitária à vacinação com PregSure® BVD	54
5.3	Estudos de eficácia.....	56
5.3.1	Estudo relativo à protecção fetal.....	56
5.3.2	Estudo relativo às perdas de fertilidade	56
5.3.3	Estudo relativo à força e rapidez da protecção.....	57
5.3.4	Estudo relativo à duração da protecção.....	57
5.3.5	Estudo de imunidade cruzada.....	58
5.4	Estudos de segurança	58
5.5	Principais atributos da PregSure® BVD	59
6.	PLANO DE MARKETING DA VACINA DA “NOVA GERAÇÃO”: PregSure® BVD	61
6.1	Sumário Executivo	62
6.2	Análise de mercado	63
6.3	<i>STP Marketing</i>	71
6.4	Análise <i>SWOT</i>	76
6.5	<i>Key Messages</i>	77
6.6	Posicionamento	78
6.7	Objectivos de Marketing	78
6.8	Proposta do Preço de Venda.....	78
6.9	Estratégia de Marketing geral	79
6.10	Plano de Acção (PDA)	79
6.11	Controlo	81
7.	CONCLUSÃO.....	82
8.	ANÁLISE CRÍTICA.....	84
	BIBLIOGRAFIA.....	85
	ANEXOS.....	97
	Anexo 1 - PUBLICIDADE.....	97
	Anexo 2 – MARKETING DIRECTO	99
	Anexo 3 – MERCHANDISING	101
	Anexo 4 – REUNIÕES TÉCNICAS	102
	Anexo 5 – REUNIÕES DE CICLO	103
	Anexo 6 – EVENTOS.....	104
	Anexo 7 – PATROCÍNIOS	105
	Anexo 8 – RCM integral da vacina PregSure® BVD	106
	Anexo 9 – Tipo de vacinas utilizadas na região do EDM (2003)	108
	Anexo 10 – Prevalências de infecção por IBR, BVDV, PI3 e BRSV (2003)	109

Anexo 11 – Palestra para os clientes associados da OPP Campo Branco	110
Anexo 12 – <i>Teaser</i> acerca da PregSure no I Ciclo do Cattle team de 2008	111
Anexo 13 – Artigo para a revista “Notícias Limousine”	112
Anexo 14 – E-mail animado da PregSure	115
Anexo 15 – Reuniões técnicas com veterinários de vacas de carne/extensivo.....	115
Anexo 15 – Reuniões técnicas com veterinários de vacas de carne/extensivo.....	116
Anexo 16 – Lançamento da PregSure	117
Anexo 17 – Formação e treino dos GZ	118
Anexo 18 – Simposium de Lançamento em Lisboa.....	120

LISTA DE ACRÓNIMOS

AIM – Autorização de Introdução no Mercado
APC – Células Apresentadoras de Antígeno
ASM – Assistant to Sales and Marketing
BRVS – Vírus Respiratório Sincicial Bovino
BVDV – Vírus da Diarreia Viral Bovina
CA – *Companion Animals*
CP – Citopático
CMDV – Grupo de Coordenação Europeia
DGV – Direcção-Geral de Veterinária
DM – Doença das Mucosas
DRB – Doença Respiratória Bovina
EDM – Entre Douro e Minho
EMA – Agência Europeia dos Medicamentos
FMV – Faculdade de Medicina Veterinária
GZ – Gestores de uma determinada Zona
IA – Inseminação Artificial
IBR – vírus da Rinotraqueíte Infecciosa Bovina
I&D – Investigação e Desenvolvimento
KAM – Key Account Manager
KOL – *Key Opinion Leaders*
MHC – Moléculas do Complexo Maior de Histocompatibilidade
MS – *Market Share*
NCP – Não Citopático
OIE – *Office International des Epizooties*
OPP – Organizações de Produtores de Pecuária
PI – Persistentemente Infectados
PISA – Programa Informático de Saúde Animal
PI3 – *Parainfluenza* bovino do tipo 3
PSC – Vírus da Peste Suína Clássica
PUVs – Produtos de Uso Veterinário
RCM – Resumo das Características do Medicamento
RM – Reconhecimento Mútuo
R4 – Vacina Rispoval 4
Segalab – Laboratório de Sanidade Animal e Segurança Alimentar, S.A
SNIRB – Sistema Nacional de Identificação e Registo de Bovinos
SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*
TI – Transitoriamente Infectados
UTL – Universidade Técnica de Lisboa

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Evolução cronológica da Pfizer	6
Figura 2: Estrutura organizacional da Pfizer Saúde Animal	8
Figura 3: Frequência relativa (Fr %) das actividades desenvolvidas, entre Setembro de 2007 e Março de 2008, na área da Promoção do departamento <i>Cattle</i> (dados estimados pela Pfizer Saúde Animal)	10
Figura 4: Organização genómica do BVDV	17
Figura 5: Organização estrutural do BVDV	17
Figura 6: Mecanismos de transmissão de BVDV	23
Figura 7: Relação entre o ponto de desenvolvimento embrio/fetal aquando da infecção transplacentária e o distúrbio reprodutivo consequente	34
Figura 8: O vitelo do meio é um vitelo PI	38
Figura 9: Vitelo PI com DM	40
Figura 10: Chave-resumo do diagnóstico de infecção por BVDV	41
Figura 11: Complexo Quil A-colesterol	53
Figura 12: Nanocomplexo Quil A-colesterol-antigénio	53
Figura 13: Nanocomplexo adsorvido à superfície duma microgota de Amphigen (a branco)	54
Figura 14: Microgota de Amphigen com vários nanocomplexos na sua superfície	54
Figura 15: Captura dos nanocomplexos pelas APC	54
Figura 16: Apresentação dos antigénios pelas APC	55
Figura 17: Imunidade mediada por células	55
Figura 18: Imunidade humoral	55
Figura 19: Antigénios livres estimulam linfócitos B	55
Figura 20: Circuito do medicamento veterinário da Pfizer Saúde Animal (<i>Cattle</i>)	65
Figura 21: Frequência relativa (Fr %) das vendas totais de vacinas para bovinos durante o ano de 2007 (dados estimados pela Pfizer Saúde Animal)	66
Figura 22: Segmentação dos distribuidores/armazenistas	72
Figura 23: Segmentação dos médicos veterinários de bovinos	72
Figura 24: Relação entre a atractividade dos segmentos do mercado potencial para vacinação com PregSure® BVD e o prazo para atingir o retorno (Adaptação da Matriz <i>McKinsey-GE</i>) (Italiani, 2006)	75
Figura 25: <i>Strengths</i> (pontos fortes) das vacinas PregSure, A e B	76
Figura 26: <i>Weaknesses</i> (pontos fracos) das vacinas PregSure, A e B	76
Figura 27: <i>Opportunities</i> (oportunidades) de mercado específicas da PregSure e da vacina A, comuns às vacinas A e B (A + B) e comuns às três vacinas (TODAS)	77

Figura 28: *Threats* (ameaças) específicas para a PregSure, comuns à PregSure e vacina B (PREG. + B), comuns às vacinas A e B (A + B) e comuns às três vacinas (TODAS)..... 77

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Prevalências de infecção por BVDV na região do EDM	22
Tabela 2: Prevalências de infecção por BVDV na região do Alentejo	23
Tabela 3: Conteúdos dum plano de marketing	61
Tabela 4: Distribuição da população bovina portuguesa (2005) (dados Pfizer Saúde Animal)	67
Tabela 5: Constituição do mercado alvo de animais a serem vacinados com a PregSure (dados estimados pela Pfizer Saúde Animal).....	68
Tabela 6: Segmentação dos bovinos vacinados e não vacinados com a vacina R4 (dados estimados pela Pfizer Saúde Animal).....	69
Tabela 7: Número total e relativo de bovinos vacinados com as vacinas polivalentes X, Y e Z (dados estimados pela Pfizer Saúde Animal).....	69
Tabela 8: Número total de vacas vacinadas com as vacinas monovalentes A e B (dados estimados pela Pfizer Saúde Animal).....	70
Tabela 9: Comparação das propostas vacinais das vacinas PregSure, A e B, num período de tempo de 2 anos	79
Tabela 10: Comparação das propostas vacinais da PregSure, com as vacinas C ou com D, da vacina A com a vacina C e da vacina B com a vacina D, num período de tempo de 2 anos	79
Tabela 11: Algumas acções do PDA do plano de marketing da vacina PregSure	80

1. INTRODUÇÃO

No contexto do processo de Bolonha, surgiram imensas dúvidas quanto ao estágio curricular mais adequado para posterior harmonização com a elaboração duma tese de mestrado consistente e inovadora. Para além disso, infelizmente, assiste-se a um panorama de sub-emprego no “mundo veterinário”, talvez em parte devido a um desajustamento dos currículos, mas fundamentalmente devido ao número excessivo de vagas para esta licenciatura (agora mestrado integrado), face à procura de mercado. Daí a aposta numa área que não é tradicionalmente procurada pelos recém-formados: a Indústria Farmacêutica. O médico veterinário pode desempenhar uma multiplicidade de funções na Indústria Farmacêutica, dependendo da estrutura e dimensão da empresa. Aliás, essa foi a temática do Relatório de Estágio do primeiro aluno da Faculdade de Medicina Veterinária (FMV), da Universidade Técnica de Lisboa (UTL), que estagiou na Indústria Farmacêutica, nesse caso Laboratórios Pfizer, Lda (adiante designada por Pfizer).

A Pfizer é líder de mercado, ao nível da Saúde Animal, e é considerada um exemplo na investigação e desenvolvimento de medicamentos veterinários inovadores, bem como no acompanhamento e estímulo da actualização técnico-científica dos seus principais clientes: os Médicos Veterinários. Por isso, não surpreende que tenha sido esse, novamente, o local procurado para fazer o presente estágio.

Desde logo, o estágio foi direccionado para a área de Marketing, mais concretamente para a Área de Negócios de Ruminantes, dado o interesse manifestado por esse tipo de assuntos. Nesse sentido, as actividades desenvolvidas e o tema proposto para a tese foram algo completamente pioneiro na Medicina Veterinária. Esta tese reflecte uma abordagem totalmente distinta, mas necessariamente complementar, da abordagem clínica a um vírus responsável por inúmeras patologias na população bovina, o Vírus da Diarreia Viral Bovina (BVDV). Traduz as dificuldades práticas de se estabelecer um diagnóstico a um custo aceitável e, por conseguinte, de se avançar para um método de controlo plausível. Mas apresenta também o posicionamento da Pfizer em relação a essa situação, enquanto detentores duma ferramenta de controlo, uma vacina. De facto, a opção do médico veterinário por um determinado tratamento ou método de controlo depende, muitas vezes, da forma como é comunicado pela Indústria Farmacêutica.

A tese está dividida em cinco capítulos. No primeiro capítulo é feito um enquadramento teórico na temática do marketing farmacêutico, que é a linha orientadora de toda a tese, expondo os principais mecanismos de actuação e as limitações associadas ao facto dos produtos serem medicamentos. O segundo capítulo começa com uma apresentação sumária da Pfizer, focando depois a Divisão de Saúde Animal, em particular as actividades desenvolvidas na Área de Negócios de Ruminantes durante o estágio. No terceiro capítulo é

apresentada uma revisão bibliográfica sobre o BVDV, nomeadamente o seu impacto sobre a reprodução e fertilidade, terminando com a descrição dos vários métodos de controlo. No quarto capítulo é descrita a ferramenta apresentada pela Pfizer Saúde Animal para o auxílio no controlo deste vírus: a vacina PregSure[®] BVD. Por fim, no quinto capítulo encontra-se esquematizado o Plano de Marketing traçado para este produto, que foi a principal actividade desenvolvida ao longo dos sete meses de estágio.

2. Enquadramento Teórico

2.1 Marketing Farmacêutico

A função do marketing na indústria farmacêutica assenta em cinco actuações essenciais:

1. Delineamento do *strategic planning* (planeamento estratégico) da empresa, com base na orientação do mercado onde se insere. O planeamento estratégico é a directriz de actuação da empresa e serve de base para a elaboração dos *business plans* (planos de negócios), por cada unidade de negócios (Kotler, 1994).
2. Um plano de negócios tem sempre três objectivos. Primeiro, serve para desenvolver uma estratégia e comunicá-la a níveis superiores da organização. Segundo, serve de justificação para um determinado *budget* (orçamento). E, em terceiro lugar, funciona como ferramenta de monitorização durante a implementação e funcionamento do plano, permitindo instaurar correcções, sempre que necessário (Kotler, 1994).
3. O *marketing plan* (plano de marketing) é uma parte crucial de qualquer plano de negócios. O plano de marketing está organizado em dois níveis. O *strategic marketing plan* (plano de marketing estratégico) estabelece os principais objectivos de marketing e a estratégia global, com base numa análise de mercado e das oportunidades inerentes. O *tactical marketing plan* (plano de marketing operacional) detalha tácticas ou acções de marketing específicas para um determinado período, que incluem, desde a publicidade à comercialização, passando pelo estabelecimento de preços, canais de venda e serviços, entre outros (Kotler, 1994).
4. Cada produto do *portfolio* (conjunto) da unidade de negócios deve ter um plano de marketing. Obviamente que esse será diferente consoante se trate dum novo produto, que se pretende lançar, ou dum produto já instituído. Se relativamente ao primeiro é fulcral fazerem-se estudos e análise de mercado, para concluir se valerá ou não a pena lançar o produto, relativamente ao segundo é importante gerir o seu ciclo de vida, isto é, adaptar a estratégia de marketing, inicialmente proposta, face à fase em que se encontra.
5. Basicamente, em termos de marketing operacional temos:
 - No caso dos produtos a ser lançados são desenvolvidas *actividades de pré-marketing*, onde se procura sensibilizar determinados segmentos da comunidade médico-veterinária para as vantagens do produto a ser lançado, e o próprio *lançamento do produto*, onde se faz o seu posicionamento estratégico, através da comunicação das principais características técnicas e benefícios.
 - No caso dos produtos já lançados é feita a sua gestão em função da análise de vendas e do mercado, para a qual contribui grandemente o *feedback* da

força de vendas e, a partir daí, são feitos os devidos ajustes, fundamentalmente, através de novas estratégias de comunicação e de campanhas comerciais.

- O Apoio e Aconselhamento Técnico/Veterinário, cada vez mais importante, e que não passa apenas pela resposta do tipo reactivo às dúvidas e reclamações dos clientes, mas sobretudo pela atitude proactiva de procurar prestar serviços de formação científica aos médicos veterinários, bem como apoiá-los na gestão dos seus clientes.

Saliente-se ainda que o marketing farmacêutico está sujeito a um rígido código ético e legal, onde são estabelecidas normas relativas ao fabrico, autorização de introdução no mercado, armazenamento, transporte, comercialização, comunicação e utilização de medicamentos e/ou produtos de uso veterinário (PUVs). Este conjunto de normas e procedimentos tem a ver com o forte impacto deste tipo de produtos em Saúde Pública e visa assegurar rigorosos padrões de qualidade, segurança, eficácia e proceder a análise de benefício-risco da sua utilização na defesa da saúde pública, animal e ambiental.

3. Caracterização da Organização

3.1 Apresentação da empresa

A *Pfizer, Inc.*, com sede na cidade de New York, resultou da fusão de várias empresas de produtos farmacêuticos que registaram o mais rápido crescimento mundial e constitui a maior e mais especializada empresa de investigação biomédica em todo o mundo. Apresenta o maior volume de vendas ao nível da indústria, marketing e operações de fabrico (produção em 33 países e 5 continentes) (Laboratórios Pfizer Lda, 2002, secção Uma Companhia Global, sub-secção Uma Companhia Farmacêutica Fora de Série, para. 3). Está presente em 180 países e tem uma estratégia orientada para a inovação e para um compromisso com a excelência (Laboratórios Pfizer Lda, 2002, secção Uma Companhia Global, sub-secção Uma Companhia Farmacêutica Fora de Série, para. 10). Por isso conta com Centros de Investigação e Desenvolvimento nos Estados Unidos da América (EUA), na Europa e no Japão e com Centros satélite espalhados pelo mundo: New London e Groton (Conneticut), La Jolla (Califórnia), Ann Arbor e Kalamazoo (Michigan), Cambridge (Massachusetts), Nayoga (Japão) e Sandwich (Inglaterra) (Laboratórios Pfizer Lda, 2002, secção O Nosso Propósito, p. 4). Há quase 50 anos que a Pfizer marca presença em Portugal, com as seguintes áreas de especialização:

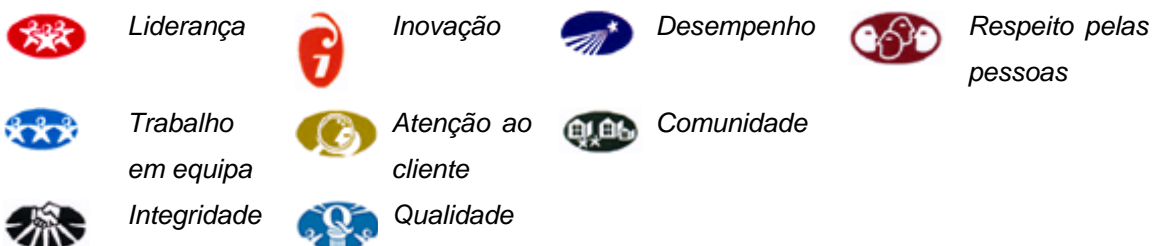
- **Saúde Humana**
Divisão Farmacêutica

- **Saúde Animal**

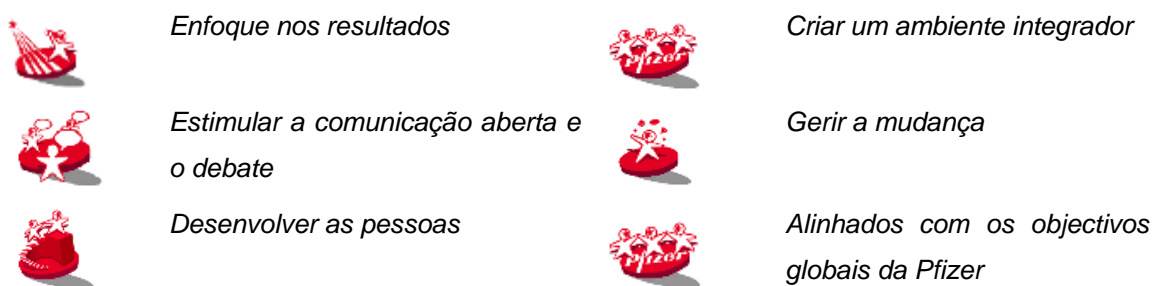
Divisão Saúde Animal

A cultura empresarial orienta-se pelos seguintes princípios:

1. Unidos por uma **Visão**, “*Sermos a companhia mais valorizada em todo o mundo, por doentes, profissionais de saúde, colegas, investidores, parceiros e as comunidades onde trabalhamos e vivemos*” (Laboratórios Pfizer Lda, 2002, secção O Nosso Propósito, p. 3).
2. Pessoas com um **Propósito**, “*Empenhamo-nos em responder ao desejo da humanidade de alcançar uma vida longa, saudável e feliz, através da inovação em medicamentos de uso humano e de produtos para a saúde animal*” (Laboratórios Pfizer Lda, 2002, secção O Nosso Propósito, p. 3).
3. Impulsionados por uma **Missão**, “*A nossa missão é produzir medicamentos inovadores e eficazes, ao mesmo tempo que estabelecemos parcerias com os nossos clientes, de forma a proporcionar aos doentes uma vida mais longa e mais saudável, em que os cuidados de saúde são considerados um investimento para o futuro*” (Laboratórios Pfizer Lda, 2002, secção A Nossa Missão, para. 1).
4. Incentivados por **Valores** (Laboratórios Pfizer Lda, 2002, secção O Nosso Propósito, p. 3),



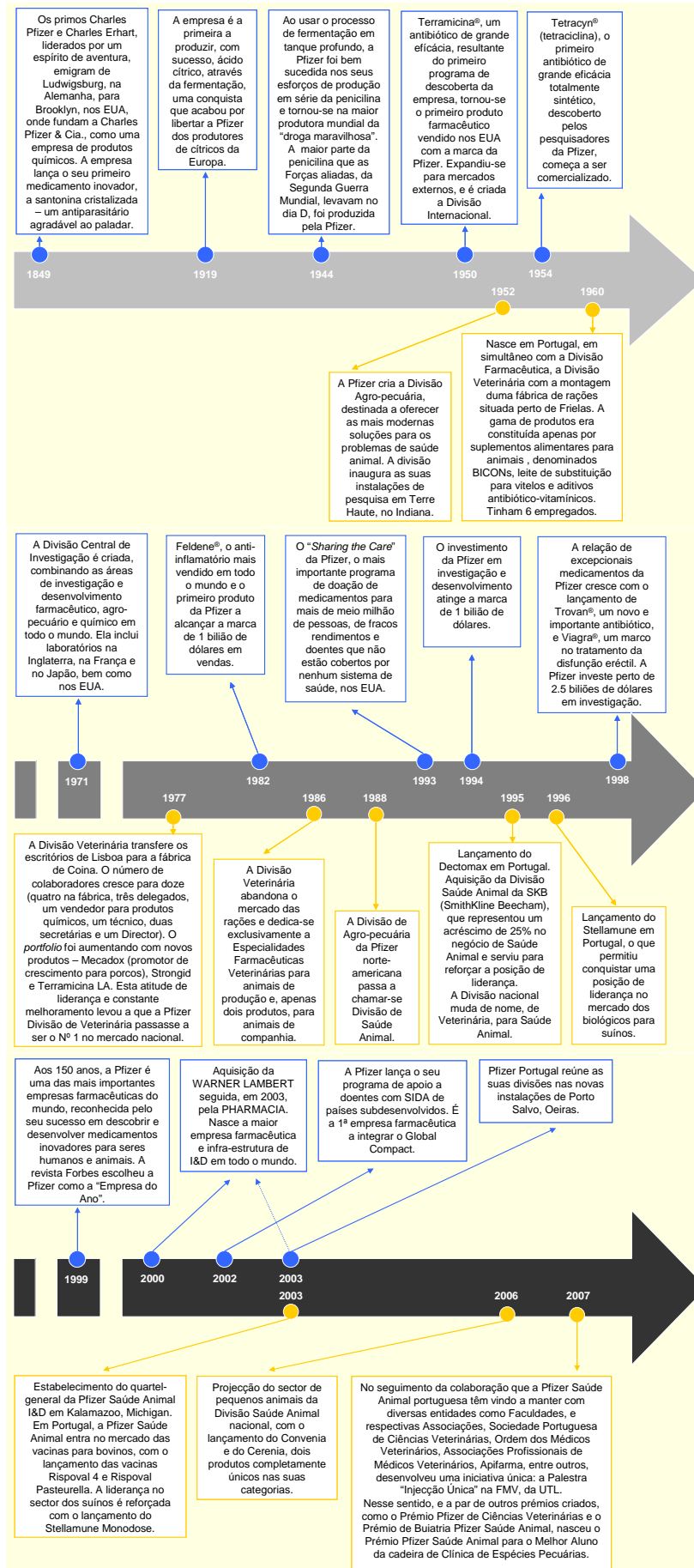
5. Orientados por **Comportamentos de Liderança** (Laboratórios Pfizer, 2002, secção Comportamentos de Liderança, para. 3),



3.2 A Pfizer – Evolução histórica

A história da Pfizer, Inc. e do nascimento da Pfizer Saúde Animal, em Portugal, encontra-se descrita na **Figura 1** (Laboratórios Pfizer Lda, 2002, secção História da Pfizer, sub-secção Cronologia).

Figura 1: Evolução cronológica da Pfizer



3.3 A Pfizer Saúde Animal

3.3.1 Nova cultura

A nova cultura da Pfizer Saúde Animal é traduzida pela seguinte **Visão**: “*Queremos ser a primeira e inequívoca escolha dos nossos clientes, uma instituição admirada pelos concorrentes e uma empresa onde nos orgulhamos de trabalhar*”, que pode ser alcançada pela aplicação de três **Máximas** (dados Pfizer Saúde Animal):

- *Focus no Cliente*
- *Uma Região a Liderar em Conjunto*
- *A Execução faz a Diferença*

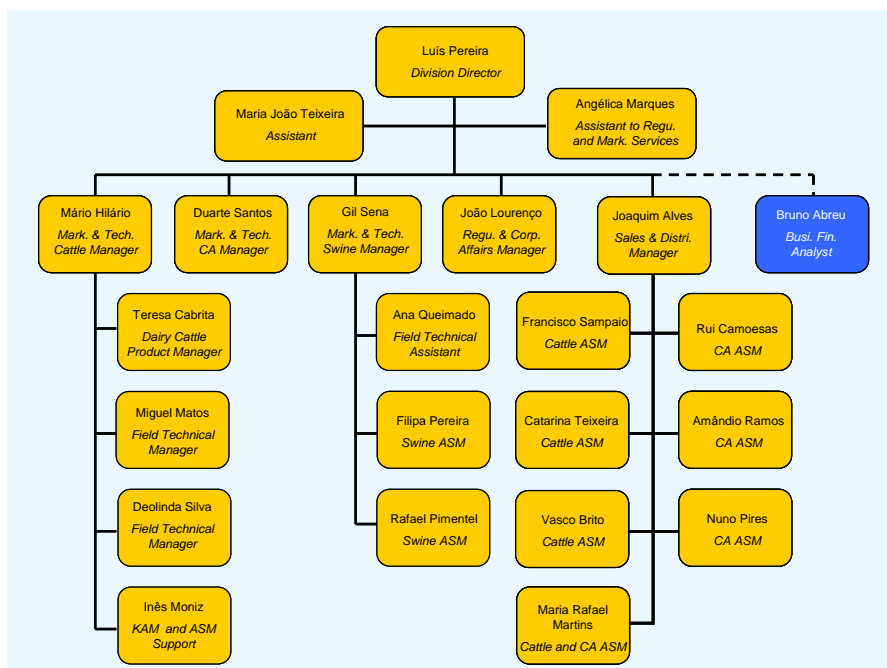
3.3.2 Estrutura organizacional

A Pfizer Saúde Animal está dividida em cinco áreas de responsabilidade a nível intermédio, distribuídas horizontalmente num fluxo integrado em unidades operacionais especializadas e homogéneas (**Figura 2**). Existem três unidades principais de negócio e de actuação de mercado: os Ruminantes ou *Cattle*, os Suínos ou *Swine* e os Animais de Companhia ou *Companion Animals (CA)*. Cada uma delas está organizada nas áreas de *Marketing* e *Technical* (Apoio e Aconselhamento Técnico/Veterinário) e são apoiadas pelo departamento de Vendas (*Sales and Distribution*).

A Divisão conta ainda com o departamento de Registos e Assuntos Regulamentares (*Regulatory and Corporate Affairs*) que é responsável, entre outras coisas, por assegurar o cumprimento dos procedimentos com vista à obtenção das autorizações de introdução dos medicamentos no mercado (AIM) e pela área da farmacovigilância. Esta é uma área com importância crescente pois é fundamental monitorizar o medicamento durante a sua aplicação clínica, o chamado “uso diário”, de modo a saber qual o seu comportamento na realidade e não só nos ensaios pré-AIM, com vista a garantir sempre elevados padrões de qualidade, eficácia e segurança a que a empresa deve estar associada. Esta monitorização abarca, para além das reacções adversas, também as suspeitas de falhas de eficácia, os problemas de resíduos e de impacto ambiental (Decreto-Lei, D.L. n.º 263/2002, do Sistema Nacional de Farmacovigilância e Toxicologia Veterinária).

Portanto, trata-se duma estrutura simples, funcional, com responsabilidades estratégicas centralizadas no director, com suporte do analista financeiro e de uma assistente, e responsabilidades ao nível tático e operacional centradas em cada departamento.

Figura 2: Estrutura organizacional da Pfizer Saúde Animal



Para além disso, a Pfizer Saúde Animal recebe apoio do departamento de Recursos Humanos, do *Business Technology* (apoio informático) e trabalha frequentemente com:

- Departamento de *Supply and Quality*, responsável por introduzir no sistema (interface informática que liga todas as delegações a todas as fábricas, espalhadas pelo mundo) os *forecasts* (previsão do potencial a ser vendido) de todos os produtos. É a partir desses valores e das quantidades mínimas produzidas do produto pela fábrica, as MOQs (que serão tanto menores, quanto maior o número de países a comercializar o produto), que são feitas as ordens de encomenda. Mas uma vez chegado o produto ao armazém (Aitena, localizado na Azambuja) tem que ser aferida a sua qualidade (conferência dos certificados de análise, verificação dos materiais de embalagem e provas de controlo de temperatura, particularmente importantes no caso das vacinas), para que o produto possa ser libertado.
- Departamento *Procurement*, encarregado de procurar as melhores ofertas no que respeita à produção de materiais promocionais, quer sejam literaturas (as gráficas que ofereçam melhores condições preço *versus* qualidade), quer sejam brindes; estabelece ainda as condições contratuais com todo o tipo de fornecedores envolvidos na organização de eventos, como hotéis, por exemplo.

3.3.3 Situação económico-financeira

Relativamente ao seu mercado, a Pfizer Saúde Animal, com excepção do ano de 2006, encontra-se em situação de liderança (dados Pfizer Saúde Animal). Em 2007 conseguiu conquistar mais um ponto percentual de *market share* (MS) ou quota de mercado: 17% de MS contra 16% e 10% de MS dos seus concorrentes mais próximos.

3.3.4 Situação comercial

3.3.4.1 Área de Negócios *Cattle*

Neste capítulo focar-se-á apenas a Área de Negócios *Cattle* porque este foi o departamento, ao nível do qual foram desenvolvidas as actividades de estágio. Este departamento está, estrategicamente, dividido em duas áreas de gestão: Produtos para Bovinos de Leite (*Dairy Cattle*) e Produtos para Bovinos de Carne e Pequenos Ruminantes. Ambos são apoiados por técnicos (médicos veterinários) da área de Apoio e Aconselhamento Técnico/Veterinário. Alguns dos produtos do *portfolio* deste departamento são:

Medicamentos farmacológicos	(1) Antibióticos injectáveis: Excenel RTU [®] , Draxxin [®] , Advocin 180 [®] , Clamoxyl [®] , Terramicina [®] , Linco-Spectin [®] , Combiótico [®] (2) Anti-inflamatório não esteróide injectável: Rimadyl Bovinos [®] (3) Antibióticos intramamários: Pathozone [®] , Pirsue [®] , Lincocin [®] , Orbenin Extra [®] (4) Associação antimicrobiana: Synulox [®] (5) Outros: Orbeseal [®]
Medicamentos imunológicos	Rispoval 4 [®] e Rispoval <i>Pasteurella</i> [®]
PUVs	Endectocida: Dectomax [®] injectável

A. Marketing

As diversas actividades de *marketing* serão descritas, por uma questão estrutural, dentro do contexto do *marketing mix*.

O termo *marketing mix* é a definição mais exacta que existe dos elementos que intervêm no processo de *marketing*, os quais devem ser coordenados de modo a que os objectivos globais do *marketing* sejam alcançados. Estes elementos são conhecidos pelos quatro **Ps**: **Product** ou **Produto** (que produto irá ser oferecido aos consumidores), **Price** ou **Preço** (quanto irão os consumidores pagar pelo produto), **Promotion** ou **Promoção** (como é que o consumidor irá tomar conhecimento da existência do produto) e **Place** ou **Distribuição** (como é que o produto irá estar no local certo, quando o consumidor dele necessitar) (Thomas, 1991). De seguida, apontam-se algumas decisões e acções desenvolvidas dentro de cada uma dessas áreas.

i. Produto

Uma das decisões tomadas dentro desta área foi relativamente ao produto Rispoval *Pasteurella*. Até então, a apresentação da vacina era de 5 doses. Mas, a partir de Abril de 2008 ficou disponível uma apresentação com 25 doses, especialmente indicada para as grandes explorações.

ii. Preço

Em função da situação do produto e do mercado são adoptadas diferentes estratégias, seja em termos de Política Comercial ou em termos de Campanhas Comerciais.

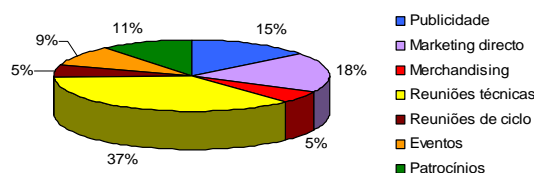
A Política Comercial consiste, basicamente, em traçar categorias de objectivos de compras por semestre e trimestre, para os Distribuidores, em função do escalão, do tipo de produto e/ou da proporção sobre as compras definida.

Já as campanhas comerciais, como as que decorreram em Janeiro de 2008 para os produtos Pathozone e Draxxin, consistem em estimular a compra de determinada quantidade de produto através da bonificação com uma quantidade fixa do mesmo produto (vulgarmente denominado de *freegoods*).

iii. Promoção

Existem várias formas de promoção, como se pode ver na **Figura 3**.

Figura 3: Frequência relativa (Fr %) das actividades desenvolvidas, entre Setembro de 2007 e Março de 2008, na área da Promoção do departamento *Cattle* (dados estimados pela Pfizer Saúde Animal)



PUBLICIDADE

Uma das variadas formas de publicidade praticada é aquela que é feita através da inserção de anúncios relativos à empresa ou a produtos, nas publicações médico-veterinárias mais importantes. Cite-se, a título de exemplo, o anúncio colocado na edição de Novembro/Dezembro de 2007 da Revista Veterinary Medicine (RVM) (Edição Portuguesa) alusivo ao “Prémio Pfizer Saúde Animal Caso Clínico de Ruminantes 2008” (**Anexo 1**). Este prémio criado pela Pfizer Saúde Animal em colaboração com a RVM “destina-se a premiar, em cada ano, um trabalho que, de acordo com os critérios definidos pelo Júri de selecção, melhor descrever um caso de boa prática clínica em ruminantes, em qualquer das suas vertentes, e que prime pela sua originalidade e sirva de exemplo para os leitores” (como se pode ler no respectivo Regulamento, no **Anexo 1**). Ainda nessa edição consta um anúncio na contra-capa relativo ao Draxxin (**Anexo 1**), no qual a Pfizer procurou focar a atenção do leitor no papel do *Mycoplasma bovis* na Doença Respiratória Bovina (DRB) (nova indicação) e surge na sequência de duas novas literaturas técnicas, que serão referidas a propósito das Reuniões de Ciclo.

MARKETING DIRECTO

A comunicação aos médicos veterinários da nova apresentação de 25 doses da Rispoval Pasteurella, acima referida, foi feita através de *mailing* ou correio (**Anexo 2**), que é uma das

formas de fazer marketing directo. Outro exemplo foi o envio de dois tipos de *e-mails* animados de Boas Festas, em que se criou uma dinâmica entre a época natalícia e a nova imagem/mensagem-chave de dois produtos: Draxxin e Excenel RTU (**Anexo 2**).

A palestra “Uma Injecção, Um Tratamento Completo” realizada na FMV, da UTL, no dia 17 de Outubro de 2007 foi uma iniciativa que reuniu as três unidades de negócio da Pfizer Saúde Animal, *Cattle*, *CA* e *Swine*. Foi uma iniciativa pioneira, no sentido em que se procurou entrar em contacto directo com os alunos, para comunicar as características de quatro produtos da Pfizer que se enquadram neste conceito de “injecção única”.

A adesão dos alunos foi muito grande, fruto da reputação da Pfizer Saúde Animal, mas também da campanha de expectativa que havia sido criada. Esta campanha consistiu em enviar *e-mails* para as *mailings lists* dos alunos, em colaboração com a Associação de Estudantes. Foram enviados três *e-mails* (primeiro, o *teaser*¹ do produto dos *CA*, o Convenia; segundo, o *teaser* do produto do *Cattle*, Rimadyl Bovinos; por fim, o *teaser* do produto dos *Swine*, o Naxcel). Ao mesmo tempo que iam sendo afixados os respectivos cartazes na FMV, com a revelação do que iria acontecer no dia 17 de Outubro, no último cartaz (**Anexo 2**).

MERCHANDISING

O *merchandising* consiste na colocação de peças promocionais institucionais nos pontos de venda (por exemplo, as cooperativas agrícolas). Um exemplo duma campanha muito bem sucedida, que se resumiu praticamente a este tipo de acção, foi a campanha “Cuidado Extra”, alocada ao Excenel, sem o objectivo directo de comunicação da marca, mas sim com o intuito de estimular, através da oferta dum termómetro, a adopção duma postura mais alerta quanto a potenciais sinais de metrite pós-parto (sendo um deles, precisamente, o aumento da temperatura). No **Anexo 3** encontram-se uma imagem do folheto que os clientes associados tinham que preencher para ganhar o termómetro, um protótipo do porta-folhetos e o destacável ao qual vinha acoplado o termómetro.

REUNIÕES TÉCNICAS

Analisando a **Figura 3**, constata-se que esta foi a principal forma de promoção praticada durante o período de estágio, seguida do marketing directo. De facto, a passagem do marketing directo para segundo plano, dando primazia a estas reuniões, é o reflexo da nova Visão do “*Focus* no cliente”, de forma profissional e útil, que a Pfizer tem procurado adoptar.

Aqui englobam-se dois tipos de reuniões técnicas organizadas: cursos e palestras.

Relativamente aos cursos foram organizados, entre outros, quatro *Workshops* sobre Patologia Podal. O primeiro, para médicos veterinários e estudantes de Medicina Veterinária, foi realizado pela FMV, da UTL, a 19 de Outubro e contou com o patrocínio da

¹ Um *teaser* é, geralmente, uma pequena peça que oferece pouca informação sobre o produto em publicitação, levando o público a interrogar-se sobre o significado da peça e despertando-lhe curiosidade pela explicação. Esta chega só algum tempo depois.

Pfizer Saúde Animal. As condições do patrocínio permitiram à Pfizer a montagem de peças promocionais nas salas do curso e no bar, a organização dum jantar, antecedido duma pequena palestra sobre a administração do Excenel RTU nos casos de Patologia Podal, entre outras coisas (**Anexo 4**). Os outros *workshops* sobre Patologia Podal foram dirigidos aos produtores e realizados em parceria com a FMV (dois) e com a Associação de produtores de Leite e Carne (LEICAR), mas nesses casos com comunicação institucional, visto o público-alvo não ser constituído por médicos veterinários.

Quanto às palestras, foram inúmeras mas, a título de exemplo, cite-se a Palestra sobre “Mamites e Qualidade do Leite” realizada pela Pfizer a pedido de vários médicos veterinários, para os seus clientes (**Anexo 4**).

REUNIÕES DE CICLO

As Reuniões de Ciclo são, essencialmente, acções de formação dirigidas aos Delegados de Informação Médica (DIM), que neste caso actuam também como Gestores de uma determinada Zona (GZ) (ASM), feitas pelo departamento de Marketing e Apoio Técnico/Veterinário e pelo departamento de Vendas. A palavra ciclo advém do facto de serem um ponto de partida para o próximo período de trabalho. Em função dos materiais promocionais previstos é programada a duração destas reuniões. A ordem de trabalhos tende a ser a seguinte:

1. Enquadramento com os objectivos estratégicos e táticos inicialmente propostos pela unidade de negócio, para definição de novas estratégias ou re-posicionamentos, se necessário.
2. Análise do mercado, de forma a encontrar oportunidades de investimento e reflexão sobre a concorrência, de forma a antever os seus próximos passos.
3. Apresentação dos resultados dos períodos anteriores pelos GZ, quer em termos do número e *feedback* dos contactos feitos, quer em termos dos materiais promocionais usados.
4. Apresentação dos novos materiais promocionais dos produtos que a Pfizer considera terem potencial ou interesse para os médicos veterinários (consulte os exemplos, que incluem as literaturas técnicas do Draxxin com nova indicação, no **Anexo 5**).
5. Formação técnica dos GZ em função do tipo e assunto do material promocional.
6. “Treino” dos GZ. Este é constituído por três fases: numa primeira fase os GZ assimilam toda a informação e estudam os materiais, procurando identificar os pontos-chave e os pontos que suscitam dúvidas, para então adquirirem a capacidade de transmitir essa informação num discurso claro, natural, objectivo e conciso; essa é a segunda fase, em que os GZ procuram simular um encontro com o médico veterinário, onde vão falar sobre esses materiais; numa terceira e última fase, são

traçadas as estratégias de utilização desses materiais, dado a duração do ciclo e o número e tipo de clientes a contactar.

EVENTOS

Um dos eventos mais importantes do ano de 2007, dado que foi a primeira vez que se fez algo do género em toda a Divisão, foi a Entrega do Prémio aos Melhores Alunos da disciplina de Clínica de Espécies Pecuárias, de todos os cursos de Medicina Veterinária do país. Esta iniciativa é o reflexo da aposta da Pfizer em servir o melhor possível os seus clientes, incentivando-os desde logo a serem os melhores profissionais e apoiando-os nessa fase tão difícil, que é a transição de estudante para profissional. Na *Press Release* publicada pela RVM (outra forma de Promoção) vêm traduzidas as aspirações e objectivos do departamento *Cattle*, quando decidiu criar este Prémio (**Anexo 6**).

PATROCÍNIOS

Entre outros patrocínios, o mais significativo, em termos de importância na área de medicina veterinária de ruminantes, a nível nacional, é a participação nas Jornadas da Associação Portuguesa de Buiatria, que se realizam anualmente. Este ano, a Pfizer Saúde Animal foi um dos patrocinadores Ouro, o que deu direito, entre outras coisas, à organização do Jantar das Jornadas (jantar institucional) e a uma palestra. A Palestra Pfizer Saúde Animal, intitulada de “A atitude dos médicos veterinários face à dor em bovinos. Resultados de um estudo de mercado” procurou alertar os médicos veterinários, não só para as questões éticas do bem-estar animal, mas também demonstrar que a dor pode comprometer a produção, para além de confrontar as várias abordagens terapêuticas aplicadas (**Anexo 7**).

iv. Distribuição (consulte o capítulo “Situação da distribuição”)

B. Apoio e Aconselhamento Técnico/Veterinário

A este nível é cada vez mais importante anteciparmo-nos às aspirações dos clientes, médicos veterinários. Nesse sentido, a Pfizer começou a apostar numa área de importância crescente, que faz com que comece a ser reconhecida como um parceiro, numa relação de *win-win*. Trata-se da área de formação científica dos médicos veterinários e dos seus clientes, os produtores, e o exemplo disso são as várias reuniões técnicas desenvolvidas. Outra área emergente é a de apoio na gestão das explorações. Neste momento, a Pfizer dispõe dum programa informático, denominado de *Genbeef*, especialmente desenhado para engordas de vitelos e que contempla, além do tradicional registo de existência e deslocações, bem como toda a parte relativa à alimentação, um modelo de controlo das operações médico-veterinárias e da quantidade de cada medicamento dispensada em cada animal e medicamento em *stock*. Mas a grande mais valia está no facto de ser uma ferramenta que permite contabilizar todos os custos associados a essas variáveis e, ainda, fazer análises de rentabilidade por indivíduo e grupo de animais (recorrendo a parâmetros

zootécnicos como o índice de conversão e o ganho médio diário). Para além disso, a Pfizer presta apoio no desenvolvimento de planos profiláticos.

Contudo a assistência clínica e o aconselhamento continuam a ser fundamentais porque, novamente, dão uma imagem de credibilidade à empresa. Neste contexto, a Pfizer é muito solicitada pelos médicos veterinários, quando é difícil estabelecer o diagnóstico ou quanto à solução terapêutica mais adequada.

i. Caso clínico

Um caso muito interessante, em que foi solicitado o apoio da Pfizer, dizia respeito a perdas gestacionais tardias numa exploração de vacas de leite (com dificuldades em identificar se eram abortos ou nados mortos, dado que ocorriam muito próximo da data prevista de parto). Nesse contexto, e depois do clínico assistente ter despistado outras causas possíveis de aborto (nutricionais e de manejo), procedeu-se do seguinte modo:

1. Recolha dum feto, supostamente abortado, e envio para análise, para pesquisa dos agentes *Neospora caninum*, BVDV, *Chlamydomphila* sp. e *Leptospira* sp. (agentes implicados em casos de aborto bovino tardio, normalmente após os 6 meses de gestação).
2. Isolamento do agente *Chlamydomphila abortus*. Esta bactéria intracelular, da ordem *Chlamydiales*, é responsável pelo aborto bovino epizoótico, semelhante aos abortos registados em ovinos (Storz, McKercher, Howarth & Straub, 1960). Para além disso, a clamidia está associada a uma redução da fertilidade (por infecção local), já que é dificilmente eliminada do tecido uterino (Bowen, Spears, Storz & Seidel, 1978). De facto, na maioria dos casos a infecção é latente e só em condições de *stress* é que estes animais “portadores” vão eliminar o agente em grandes quantidades e/ou exibir uma manifestação clínica, como o aborto (Shewen, 1980). Os animais que sobrevivem vão ser infectados após o nascimento, por contacto com as secreções vaginais da mãe infectada ou por ingestão do seu leite (Jee, Degraives, Kim & Kaltenboeck, 2004).
3. Comunicação dos resultados e aconselhamento,
 - Em termos de manejo: separar os bezerros das mães, imediatamente após o nascimento (continuando a garantir que as vacas gestantes são isoladas das restantes e dispõem dum espaço próprio para os partos, que deve ser assepticamente mantido); reduzir a dimensão dos grupos de vitelos, já que a infecção é perpetuada pelo contacto entre eles (Jee *et al.*, 2004).
 - Em termos de terapêutica: está preconizado o tratamento com tetraciclina, nomeadamente oxitetraciclina, durante a secagem; existe, ainda, a hipótese de vacinação contra clamidia, mas só existem vacinas para ovinos, que para além disso têm a desvantagem de ser oleosas.

4. Controlo do Vírus da Diarreia Viral Bovina (BVDV) e as suas implicações na Fertilidade - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 Introdução

O vírus da Diarreia Viral Bovina (BVDV) é um agente infeccioso que pode afectar a espécie bovina, em qualquer idade, provocando graves perdas produtivas (já que induz imunossupressão) e reprodutivas (como morte embrionária e abortos, até estadios tardios da gestação). Começa com a transmissão horizontal, entre animais, sendo a principal fonte de infecção os animais “Persistentemente Infectados” (PI). Estes animais são infectados *in utero* se a mãe for exposta ao BVDV durante a gestação, fundamentalmente durante o primeiro trimestre, e não produzem anticorpos contra a estirpe viral persistente. A prevalência de animais e explorações infectadas com o BVDV é variável entre países, e dentro do próprio país, reflectindo quadros epidemiológicos diferentes e, por conseguinte, a necessidade de abordagens de controlo distintas. Uma estratégia de controlo possível (ainda que geral e simplista, já que nem sempre o diagnóstico é assim tão linear), é a avaliação da presença de anticorpos contra o vírus e sua quantificação, para estabelecer se a exploração está infectada ou não, seguida da avaliação da presença do antígeno quando há suspeita de animais PI, que são identificados e abatidos, e o estabelecimento de medidas de biossegurança entre explorações. Este foi o modelo seguido pelos países Escandinavos, onde se procurou estimular e regulamentar a aplicação de esquemas de erradicação (Greiser-Wilke, Grummer & Moennig, 2003). O outro método de controlo consiste em complementar o método anterior com uma vacinação estratégica. As vacinas actuais conferem uma imunidade razoável, mas transitória e, por isso, requerem uma revacinação frequente. Por outro lado, usar as duas estratégias em simultâneo não é a solução ideal, já que a vacinação pode originar falsos positivos no teste de anticorpos (Gunn, Saatkamp, Humphry & Stott, 2005). Contudo, em quadros de elevadas prevalências, a única forma de controlo passa, necessariamente, pela vacinação (Moennig *et al.*, 2004).

Devido ao facto de poder ser uma doença controlável e com grande impacto económico (Bennet, Christiansen & Clifton-Hadley, 1999; Gunn, Stott, Humphry & Jones, 2004), revelado a cada dia com novos estudos, tem sido exercida pressão no ambiente político para um maior controlo, o que conduziu à realização de um *workshop*, sob os auspícios da União Europeia (UE), sobre o Controlo do BVDV (Valle, 2005). Nesse *workshop* foram estudados os aspectos sócio-económicos inerentes à infecção da exploração pelo BVDV. A comparação de dados entre os vários países permitiu concluir, que existe uma grande variação na sensibilidade e atitudes demonstradas face à doença. Esta variação sugere diferentes experiências com este vírus, formas de prevenção e controlo, bem como necessidades de pesquisa, naturalmente diferentes. Por exemplo, o Reino Unido e a

Alemanha estão sob grande pressão, no que diz respeito à produção anual de leite, devido ao grande impacto que o BVDV está a exercer sobre a mesma (Gunn *et al.*, 2005). O pior caso de perdas associado ao BVDV foi na ordem dos 6.219 euros/exploração, com 65 vacas. As perdas foram contabilizadas a partir dos seguintes factores: tamanho da exploração, prevalência de animais PI adquiridos, probabilidade de quebra da biossegurança para o BVDV/ano, preço do leite (€/kg), preço da vaca ao abate (€/cabeça), valor da vitela de substituição (€/cabeça) e custos com cuidados médico-veterinários (€/vaca). Ou seja, os custos reflectem explorações que vivem passivamente com a infecção, sem despesas com programas de erradicação e/ou vacinação (Gunn *et al.*, 2005). No caso de Portugal, apesar dos dados reportarem-se apenas à região do Douro, as perdas estimadas apontam para os 3.000 euros/exploração/ano, com aproximadamente, apenas, 7% das explorações livres de Diarreia Bovina Viral (BVD) (Gunn *et al.*, 2005). Na Noruega, a probabilidade de aparecer um animal PI numa vacaria de leite é relativamente pequena, já que o país se encontra na fase final do programa de erradicação da BVD. Daí que a pressão económica a que está sujeito seja, comparativamente aos outros países, muito menor. Por outro lado, caso isso ocorra, a probabilidade desse animal ser introduzido numa exploração *naive* (que nunca contactou com o vírus) é muito maior que, por exemplo, no Reino Unido. Assim, estão sujeitos a um outro tipo de pressão económica, que diz respeito a manter o estatuto de indemne de BVD. Mas, segundo o modelo usado para comparar a pressão económica exercida sobre explorações indemnes e infectadas por BVDV, verifica-se que as primeiras têm claras vantagens. De facto, se as mesmas estiverem localizadas num ambiente com baixo risco de infecção por BVDV, os custos com a manutenção do estatuto indemne são grandemente reduzidos. Portanto, é na fase de arranque do programa que têm que ser feitos os maiores incentivos. Por isso, é necessário o apelo à noção de “benefício público”, quando se pretendem instituir programas de erradicação nacionais ou regionais e se justifica a dificuldade em aplicá-los em regiões de prevalência elevada (Scottish Executive & Welsh Assembly Government [DEFRA], 2004).

Apesar das evidências veterinárias de que o BVDV é importante sob várias perspectivas: produção (interesse por parte das explorações e do Estado), bem-estar animal (por parte das explorações, Estado e opinião pública) e ao nível da estabilidade do preço (relativamente à sociedade); a verdade é, que, a maioria dos produtores da Europa está a fazer pouco para o controlar (Gunn *et al.*, 2005). Porquê? A realidade é que as doenças endémicas são, invariavelmente, cotadas com pouca importância, na lista de prioridades da gestão da exploração e da alocação de despesas. Os custos com a alimentação e o trabalho têm, normalmente, uma importância imediata. Por outro lado, a natureza pouco previsível da doença leva a que seja descurada. Doenças como a mamite aguda ou relacionadas com a patologia podal são mais valorizadas porque são mais óbvias, bem

como a sua relação com o bem-estar animal e efeitos na produção. De facto, essa relação pouco óbvia pode ser exemplificada com outros Pestivírus. No caso do Vírus da Peste Suína Clássica (PSC) os produtores estão bastante alertados, já que provoca elevadas perdas reprodutivas numa espécie com um ciclo reprodutivo relativamente curto, levando a que conste como doença epizootica na lista A da *Office Internacional des Epizooties* (OIE), e seja ordenado o abate sanitário de toda a exploração. A BVD ocupa uma posição intermédia, sendo aceite como uma doença endémica significativa, em parte também pela atenção que despertam os casos de Doença das Mucosas (DM), mas continua a não ser uma doença listada pela OIE, para além do que, os principais efeitos não são facilmente identificáveis. A somar a isso, trata-se duma doença não zoonótica (Gunn *et al.*, 2005).

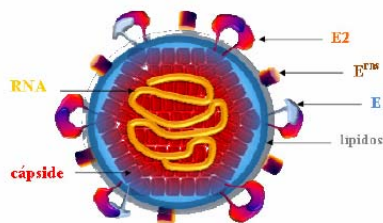
É, pois fundamental, um maior estudo, quer em termos económicos, com a caracterização dos efeitos por sistema de produção, quer em termos da biologia molecular do vírus, por forma a permitir traçar as “linhas condutoras” da sua grande variabilidade e, assim antecipar, métodos de diagnóstico mais precisos, com vista a controlar a sua disseminação.

4.2 Diversidade genética e antigénica do BVDV

O BVDV é um vírus ARN de cadeia única, com sentido positivo, constituída por cerca 12.300 nucleótidos. A grelha de leitura (ORF) tem aproximadamente 3.900 codões e é flanqueada pelas regiões 5'-*untranslated* (5'-UTR) e 3'-*untranslated* (3'-UTR), regiões não codificantes mas importantes para o início da tradução e estabilidade do genoma. A ORF é traduzida numa única poliproteína que é processada tanto pelas proteases virais, como pelas proteases celulares em proteínas virais maduras, estruturais (C ou p14, E^{ms}, E1 e E2 ou gp48, gp33 e gp55) e não estruturais (N^{pro}, p7, NS2-3 ou p125, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B) (Brock, 1997, secção Pathogenesis of BVDV Infections, sub-secção Molecular Biology, para. 2) (**Figura 4**). A proteína C, da cápside, intervém no empacotamento do ARN genómico e fornece suporte para a formação do envelope do virião. As três glicoproteínas, E^{ms}, E1 e E2, estão associadas ao envelope lipídico. A glicoproteína E2 apresenta os principais locais de reconhecimento para a produção de anticorpos neutralizantes contra o BVDV (Brock, 1997, secção Pathogenesis of BVDV Infections, sub-secção Molecular Biology, para. 3) (**Figura 5**).

Figura 4: Organização genómica do BVDV

Figura 5: Organização estrutural do BVDV



Fonte: Fevereiro, 2008

Os segmentos do genoma viral mais usados para a análise filogenética do BVDV são a região 5'-UTR e a região imediatamente adjacente, que codifica para a proteína não

estrutural N^{pro} (a primeira a ser produzida) (Bolin & Grooms, 2004). A sua grande diversidade é expressa na forma de inúmeros genótipos, subgenótipos e, dentro destes, isolados. A taxonomia viral corrente coloca o BVDV no género *Pestivirus*, da família *Flaviviridae*. Os *Pestivirus* compreendem, no mínimo, cinco genótipos (possivelmente seis) (Becher *et al.*, 1995; Harasawa, Giangaspero, Ibata & Paton, 2000). Esses genótipos são o vírus da PSC, o BVDV de tipo 1 (as primeiras estirpes de BVDV identificadas em 1950 pertencem a este genótipo, que por isso é denominado de BVDV clássico), o BVDV de tipo 2, vírus da Doença das Fronteiras e um genótipo representado por um único vírus, denominado *Giraffe-1* (Van Metre, Tennant & Whitlock, 2008).

Os genótipos têm 60% de homologia na sequência de bases. Dentro de cada genótipo encontram-se subgenótipos, que são designados por um número, seguido por uma letra minúscula (BVDV de tipo 1a, 1b, 1c, etc). Os subgenótipos apresentam uma homologia de cerca de 80 a 85%, na sequência de bases. Cada subgenótipo inclui um grupo de vírus isolados, que partilham uma homologia de 90%. Actualmente, estão identificados doze subgenótipos do BVDV de tipo 1 e dois subgenótipos do BVDV de tipo 2 (Becher *et al.*, 1995; Vilcek *et al.*, 2001; Flores, Ridapth, Weiblen, Vogel & Gil, 2002). O BVDV-2 foi isolado, pela primeira vez, em casos clínicos severos nos EUA e no Canadá (entre 1993 e 1994) e, recentemente, foi demonstrado que também circula nos países europeus. Apesar do BVDV-2 estar associado a surtos de doença clínica severa, saliente-se que existem também estirpes virulentas de BVDV-1, como é o caso do subgenótipo BVDV-1b, identificado em casos de sintomas atípicos de BVD/DM (Vilcek *et al.*, 2004; Van Metre *et al.*, 2008).

Até alguns anos atrás, pouco se sabia dos genótipos de BVDV circulantes em Portugal. Por isso, foi realizado um estudo (Barros, Ramos, Paupério, Thompson & Fevereiro, 2006) envolvendo 34 estirpes portuguesas isoladas do campo, que consistiu em amplificar por RT-PCR um fragmento da zona 5'-UTR, seguido de clonagem e sequenciação. Daqui resultou a extrapolação duma análise filogenética, que revela que a maioria dos vírus, com origem em efectivos bovinos distribuídos por várias regiões do país, pertence ao genótipo BVDV de tipo 1, subgenótipos 1b ($n = 19$), 1a ($n = 6$), 1d ($n = 3$) e 1e ($n = 3$). Também foram identificados três vírus como sendo BVDV de tipo 2. Concluiu-se, que o vírus BVDV-1b é o genótipo mais prevalente e, que também existe em Portugal o genótipo BVDV-2.

Os genótipos e subgenótipos virais apresentam uma distribuição regional, reflexo dos movimentos de animais ao longo dos séculos, da vacinação e do isolamento geográfico de algumas populações bovinas. Por outro lado, todos esses eventos exerceram uma pressão selectiva que esteve na origem da grande diversidade exibida pelo vírus (Bolin & Grooms, 2004), favorecido ainda pelo facto dos vírus ARN serem extremamente mutáveis, em comparação com os vírus ADN.

Os vírus ARN de cadeia positiva, como o BVDV, estão sujeitos a modificações genômicas que envolvem mutações pontuais e recombinações. Estas últimas podem ser homólogas (recombinação do próprio ARN: *self-ARN*) ou não homólogas (recombinação do *self-ARN* com *nonself-ARN*). As mutações pontuais são ocorrências regulares que ocorrem nos vírus ARN, com frequências de mutação de 10^{-4} substituições de bases *per base site*. Isto quer dizer que, para qualquer base do genoma viral, pode verificar-se uma mutação a cada 10.000 bases. Dada essa elevada frequência de mutação e, atendendo que ocorrem dois ciclos de replicação, espera-se que o número de mutações pontuais por virião, e por cada ciclo de replicação, seja superior a 1 (Holland *et al.*, 1982; Holland, de la Torre, Clarke & Duarte, 1991; Domingo & Holland, 1997; Drake & Holland, 1999). Portanto, cada nova geração de viriões vai diferir da geração parental em uma ou mais mutações pontuais. Ou seja, em cada ciclo são produzidos viriões mutantes, que por isso, são denominados de “quasiespécies”. No caso do BVDV, têm-se verificado que essas mutações tendem a ocorrer na região 5'-UTR, que é uma região relativamente conservada.

Os vírus que se comportam como “quasiespécies” conseguem estar um “passo à frente” das respostas imunitárias do hospedeiro e, assim, prolongam o tempo de infecção e a possibilidade de serem transmitidos a um novo hospedeiro. Isto é demonstrado pela capacidade de memória molecular desenvolvida pelos viriões mutantes, resultante das exposições anteriores (Ruiz-Jarabo *et al.*, 2000; Domingo, 2000), que leva a, que por exemplo, quando são sujeitos a períodos de pirexia (Quer, Hershey, Domingo, Holland & Novella, 2001), sejam seleccionados os que ultrapassaram com sucesso esse evento. Por outro lado, quanto maior é a dose de inóculo viral inicial, maiores são as hipóteses do vírus se evadir à resposta imunitária do hospedeiro (Bolin & Grooms, 2004).

Os viriões mutantes com menor virulência parecem estar melhor adaptados ao hospedeiro (porque geram menos efeitos adversos, garantindo a sua sobrevivência) e, por isso, são os mais persistentes na Natureza. No caso do BVDV, a maioria das estirpes isoladas são estirpes não citopáticas e de baixa virulência, o que significa, que o vírus está bem adaptado ao hospedeiro. Contudo, os viriões mutantes que se replicam a um título superior aos vírus parentais têm uma vantagem competitiva e, rapidamente, dominam sobre a população de viriões mutantes. Neste processo, podem ser seleccionados vírus de estirpes virulentas que, dada a elevada capacidade de replicação, podem provocar uma destruição tecidual extensa e uma grande taxa de disseminação. Assim se explicam os surtos periódicos de doença associados ao BVDV, já que na sua origem está a emergência de mais uma estirpe virulenta (Carman *et al.*, 1998).

Esta é a razão, pela qual, têm sido identificadas inúmeras variantes genéticas do BVDV nos indivíduos PI (Collins, Desport & Brownlie, 1999). Essas “quasiespécies” variam na sequência de aminoácidos da glicoproteína do envelope E2, que é um importante *target*

(alvo) da neutralização viral pelos anticorpos. Esta variação pode favorecer o vírus no decurso duma infecção aguda, permitindo-lhe evadir-se à resposta imunitária do hospedeiro. Contudo, essa mesma variação pode ser fatal para o vírus, por estimular continuamente as defesas do hospedeiro, ao contrário do que se verifica com os animais PI, que desenvolvem um quadro de imunotolerância ao vírus. Por outro lado, a detecção de variação genética nos animais PI sugere que possam potenciar essa diversidade, actuando como fonte de vírus mutantes capazes de infectar outros animais. Aliás, este facto, explica a razão pela qual são encontrados, ocasionalmente, anticorpos neutralizantes em animais PI que se sabe não terem tido contacto com o BVDV, a partir de fontes exteriores (Bolin & Grooms, 2004).

Mas o conjunto de vírus mutantes tem-se mantido constante ao longo do tempo, como um todo, demonstrado pela estabilidade da região 5'-UTR e pela variabilidade da glicoproteína E2 (Paton, Lowings & Ramirez, 1994; Vilcek, Alenius, Paton, Mittelholzer & Belak, 1999). Inclusivamente, é esta constância que tem permitido reconhecer que vírus está implicado, sempre que ocorre um surto, através das ferramentas da epidemiologia molecular. Por isso, é válido afirmar que a grande diversidade genética é resultado duma acumulação gradual de mutações que ocorrem em vírus BVD de várias origens, e não resultado duma evolução extremamente rápida operada num único vírus BVD (Bolin & Grooms, 2004).

Para além da elevada frequência de mutação, os vírus ARN têm uma grande propensão para sofrerem recombinação (Aaziz & Tepfer, 1999; Alejska, Kurzyniska-Kokorniak, Broda, Kierzek & Figlerowicz, 2001; Figlerowicz, Alejska & Kurzyniska-Kokorniak, 2003). No caso do BVDV, a recombinação não gera um novo genótipo viral, mas antes permite a troca de biotipo. Existem dois biotipos de BVDV (citopático e não citopático) na Natureza, que se diferenciam pela capacidade de induzir ou não efeito citopático nas células. O biotipo citopático (CP) induz vacuolização citoplasmática e morte celular, passados poucos dias da infecção (efeito citopático). O biotipo não citopático (NCP) estabelece uma infecção inaparente e persistente. Dentro de cada biótipo existe um grande número de estirpes ou isolados heterólogos (Van Metre *et al.*, 2008).

O BVDV NCP é o mais prevalente na Natureza e serve como vírus parental para a produção do biotipo CP, por recombinação homóloga ou heteróloga do ARN viral do biotipo NCP. Esta recombinação normalmente ocorre na região do genoma que codifica para a proteína não estrutural NS2-3, resultando na inserção de ARN *self* ou *non-self* nessa região. O genoma do vírus CP produzido é essencialmente idêntico ao do parental NCP, excepto pela introdução desse ARN adicional. Para além disso, a recombinação leva a uma separação da proteína NS2-3 nas fracções NS-2 e NS-3. A proteína NS-3 (p80) é considerada o marcador molecular do vírus CP e a causa do efeito citopático (Donis & Dubovi, 1987). Mas pode também ocorrer reversão do biótipo CP para biotipo NCP e, nesses casos, o vírus NCP resultante perde a capacidade de expressar a proteína NS2-3. Contudo, há casos em que

retêm a expressão da proteína NS-3, sem que causem efeito citopático nas células (Qu, McMullan & Rice, 2001; Harding *et al.*, 2002).

Esta grande diversidade genética resulta numa extensa diversidade antigénica. Os anticorpos monoclonais, produzidos contra uma série de vírus BVD, são o reflexo dos inúmeros epítomos das proteínas virais que estimulam a resposta imunológica (Bolin, Moennig, Kelso Gourley & Ridpath, 1988; Edwards, Sands & Harkness, 1988; Ridpath, Bolin & Dubovi, 1994; Paton *et al.*, 1995). A maioria dos vírus BVD isolados mostra um padrão único de ligação, quando expostos a um painel de anticorpos monoclonais. Pelo que, é difícil encontrar vírus BVD antigenicamente semelhantes. Esta propriedade também pode ser usada para segregar os vírus em diferentes genótipos. Já a sua distribuição pelos subgenótipos, em função da resposta a soros policlonais e ensaios de neutralização viral, tem-se revelado difícil. Contudo, em oposição à grande variabilidade da resposta humoral face à infecção ou vacinação, os anticorpos produzidos contra a glicoproteína E2 do envelope expressa nos baculovírus, quer em bovinos, como em ovinos e ratos, demonstram uma grande especificidade (Bolin & Ridpath, 1996; Toth, Nettleton & McCrae, 1999). Conclui-se que apesar da diversidade antigénica dos vários BVDV, todos eles retêm alguma semelhança com os outros pestivírus (daí sejam capazes de ultrapassar a barreira de espécie e todos possam infectar bovinos, ovinos e suínos). Portanto, todos os vírus BVD estão serologicamente relacionados, ainda que a força dessa relação seja variável (Bolin & Grooms, 2004).

4.3 Epidemiologia

4.3.1 Distribuição geográfica e prevalência da infecção pelo BVDV

O BVDV tem uma distribuição mundial, existindo em bovinos de aptidão carne ou leite. Está reportado em todos os países da Europa, com excepção de alguns países nórdicos onde é considerado actualmente erradicado – poderá existir, mas em níveis de prevalência muito reduzidos e não se consegue detectar. Nos países onde está presente, a prevalência de animais seropositivos oscila muito, mas é corrente haver entre 40 e 60% dos animais seropositivos e uma frequência de animais PI na população que varia entre 0,5 e 2% (Niza-Ribeiro, 2008).

O genótipo BVDV-1 é de longe o mais frequente – associado a mais de 90% dos casos – mas já foram detectadas estirpes de BVDV-2 em vários países da Europa, como Holanda e Itália. É provável que a sua disseminação pelos diversos países europeus aumente nos próximos anos, dada a circulação de bovinos vivos que se regista (Niza-Ribeiro, 2008).

Em Portugal, apenas existem dados relativos à prevalência, com algum rigor, para as regiões do Entre Douro e Minho (EDM) e algumas regiões do Alentejo.

No caso da região do EDM, foi realizado um estudo em 2003, pelo Laboratório de Sanidade Animal e Segurança Alimentar, S.A (Segalab), com apoio da Pfizer, para determinar a seroprevalência dos principais vírus implicados na Doença Respiratória Bovina (DRB), entre os quais o BVDV. Foram seleccionadas, de forma aleatória (10% das explorações por concelho), cerca de 124 explorações, numa amostra inicial com 1208 explorações de aptidão leiteira, em contraste leiteiro no ano de 2002, situadas na região do EDM e pertencentes à Associação de Apoio à Bovinicultura do Norte (ABLN). Com esta amostragem conseguem-se obter resultados da ocorrência de BVD ao nível da exploração e, daí, extrapolar ao nível da região. Por outro lado, a dimensão da amostra permite que seja estimada a proporção de explorações infectadas, com um intervalo de confiança de 95% e para uma prevalência de infecção esperada de 10%. O número de amostras de soro recolhidas em cada exploração foi calculado, de modo a detectar a infecção, assumindo para o mesmo intervalo de confiança, uma prevalência de animais positivos de 20%. Para além disso, assumiu-se que as explorações positivas na pesquisa de anticorpos no leite do tanque tinham uma probabilidade de ter animais PI de 20%, enquanto que as restantes explorações tinham 4% de probabilidade (Niza-Ribeiro *et al.*, 2005).

Para a pesquisa de anticorpos contra a proteína estrutural NS3 (p80) do BVDV, no leite do tanque, foram recolhidas amostras de 96% (119/124) das explorações e a proporção de explorações positivas, negativas e duvidosas foi de 36% (43/119), 25% (30/119) e 39% (46/119), respectivamente (Niza-Ribeiro *et al.*, 2005). A partir destes resultados pode estimar-se que cerca de 10% das explorações tem animais PI, o que vai de encontro a dados estimados em estudos anteriores (Niza-Ribeiro & Pereira, 2004). Para a pesquisa do mesmo tipo de anticorpos em amostras de soro individuais, foram recolhidas 1268 amostras, 248 de vitelos, 560 de novilhas e 460 de vacas adultas. A seropositividade total registada foi de 27% (341/1268). A seropositividade nos animais não vacinados foi de 23% (201/878) e em animais vacinados foi de 36% (140/390). Verifica-se que é nos animais mais velhos que se encontra a maior percentagem de animais positivos para o BVDV. O risco de positividade não é diferente nas populações vacinadas e não vacinadas. Em conclusão, das 124 explorações analisadas, foram classificadas como suspeitas de estarem infectadas 43 explorações (35%), em 13 das quais não se pratica qualquer vacinação frente a este vírus (**Tabela 1**). Foram classificadas como negativas 50 explorações (40%) e foram dadas como duvidosas 31 vacarias (25%) (Niza-Ribeiro *et al.*, 2005).

Tabela 1: Prevalências de infecção por BVDV na região do EDM

	Resultado Positivo (%)
Leite do tanque	36
Individual	27
Exploração	35

Relativamente à situação alentejana, foi também realizado um estudo em 2003, pelo Laboratório Veterinário de Montemor-o-Novo, com o apoio da Pfizer, visando o mesmo objectivo de determinar a seroprevalência dos principais vírus implicados na DRB.

O estudo foi realizado a partir de amostras de sangue de vitelos, com idade superior a 6 meses e inferior a 12 meses, ou antes da primeira vacinação, provenientes de explorações associadas às Organizações de Produtores de Pecuária (OPP) do Litoral Alentejano, Monforte e Montemor-o-Novo. O método de amostragem foi aleatório simples, tendo em conta dois sistemas de produção distintos: o sistema leiteiro (613 animais, 29 manadas, 21 animais/manada) e o não leiteiro (658 animais, 30 manadas, 22 animais/manada). Neste caso, para um intervalo de confiança de 95%, a prevalência estimada foi de 50% (dados Pfizer Saúde Animal).

Na pesquisa de anticorpos contra a proteína estrutural NS3 (p80) do BVDV, no soro, verificaram-se os resultados apresentados na **Tabela 2** (dados Pfizer Saúde Animal).

Tabela 2: Prevalências de infecção por BVDV na região do Alentejo

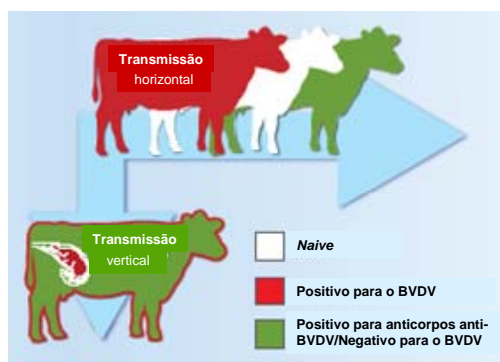
	Média Animais Positivos (%)	Média Explorações Positivas (%)
OPP Litoral Alentejano	33,8	59,1
OPP Monforte	56,7	88,3
OPP Montemor-o-Novo	53,4	89,6
Média TOTAL	48	79

Comparando em termos de explorações positivas, conclui-se que existe uma elevada prevalência de infecção pelo BVDV no Alentejo (assumindo que os resultados reflectem animais que nunca foram vacinados, caso contrário, estas prevalências são claramente questionáveis), ao contrário da região do EDM, onde essa prevalência tem vindo a decrescer ao longo do tempo, talvez em parte devido à crescente vacinação contra o mesmo (como será explicado mais à frente, no capítulo da “Situação do mercado e da concorrência”).

4.3.2 Mecanismos de transmissão e infecção pelo BVDV

A transmissão do BVDV pode ser vertical (transplacentária) e/ou horizontal (Smith & Grotelueschen, 2004) (**Figura 6**).

Figura 6: Mecanismos de transmissão de BVDV



Fonte: Pfizer

Os animais transitoriamente infectados (TI) apresentam-se virémicos por um breve período de tempo e, por isso, não constituem uma fonte de contágio eficiente na transmissão horizontal (Moerman *et al.*, 1993; Niskanen, Lindberg, Larsson & Alenius, 2000; Smith & Grotelueschen, 2004).

O vírus passa verticalmente, por infecção transplacentária, da mãe infectada para o feto (McClurkin *et al.*, 1984; Baker, 1987).

A infecção transplacentária parece ocorrer quando uma vaca gestante susceptível é exposta ao BVDV e torna-se TI (McClurkin *et al.*, 1984; Stokstad & Loken, 2002), sofrendo uma virémia de tamanha magnitude que o vírus consegue ultrapassar a placenta e infectar o feto (podendo resultar um feto PI, dependendo do momento da gestação em que a vaca é exposta ao BVDV, como será explicado mais à frente); e, ainda, todas as vitelas que nascem PI, e mais tarde se reproduzem, vão gerar, necessariamente, fetos PI (Radostits & Littlejohn, 1988). Os animais que nascem PI estão em permanente virémia, excretando continuamente o vírus e actuando como os principais reservatórios do mesmo (McClurkin *et al.*, 1984; Baker, 1987). Em comparação com os animais TI, a transmissão horizontal a partir de animais PI a animais susceptíveis é muito mais eficiente (Moerman *et al.*, 1993; Houe & Palfi, 1993). De facto, o contacto directo entre um animal PI e um animal susceptível é considerada a principal via de transmissão (Baker, 1987; Moerman *et al.*, 1993), de tal forma, que mesmo animais imunocompetentes (por exposição prévia ao BVDV ou por imunização) podem ser infectados, se estiverem em contacto permanente com um grande número de animais PI a excretar grandes quantidades do vírus (Van Metre *et al.*, 2008). Ainda assim, nem todas as exposições registadas nas explorações podem ser explicadas pela presença de animais PI (Houe & Palfi, 1993). Por isso, todas as potenciais vias de exposição devem ser correctamente avaliadas, no contexto das estratégias de biocontenção e biossegurança em curso.

A transmissão horizontal do BVDV pode ocorrer de forma directa ou indirecta, esta última através da inalação ou ingestão de materiais contaminados com o vírus (Baker, 1987; Niskanen & Lindberg, 2003), e menos através da picada de insectos. Contudo, é pouco provável que o vírus persista no ambiente mais do que 2 semanas (Baker, 1987). Os principais veículos, na infecção directa, são a saliva, as secreções orais e nasais, a urina e as fezes. Após o contacto inicial com as mucosas bucal e/ou nasal inicia-se a replicação do vírus nas células epiteliais, em particular nas tonsilas palatinas. A partir daqui o vírus é capaz de disseminar-se pela corrente sanguínea, quer na forma livre no plasma, quer através de leucócitos infectados, nomeadamente, linfócitos e monócitos. O isolamento do vírus, a partir das fontes citadas, é possível entre os 3 e 10 dias após a infecção aguda. Durante a invasão sistémica, o vírus consegue atingir a maioria dos tecidos, com preferência pelos tecidos linfóides. Contudo, pode haver variação entre o tipo de tecido afectado, em função da estirpe do vírus (Brock, 1997, secção Pathogenesis of BVDV Infections, subsecção Pathogenesis of acute infections with BVDV, para. 2). Ao fim de 20 a 25 dias o vírus é eliminado, razão pela qual se considera estar perante um animal PI quando enfrentamos um resultado positivo para antigénio circulante em duas amostras consecutivas com mais de

30 dias de intervalo. Os animais infectados com o vírus vivo ficam fortemente imunizados para vários anos (Niza-Ribeiro, 2008).

Para além disso, o vírus pode estar presente no sêmen (Paton, Goodey, Brockman & Wood, 1989; Niskanen *et al.*, 2002; Givens *et al.*, 2003), secreções uterinas, fluido amniótico, placenta e muco vaginal (Houe, 1995). Nos touros TI o vírus persiste no sêmen durante longos períodos de tempo, verificando-se que as vacas são infectadas após a inseminação, mesmo usando sêmen congelado desses animais (Paton, Goodey, Brockman & Wood, 1989; Niskanen *et al.*, 2002; Givens *et al.*, 2003).

Adicionalmente, verifica-se que muitas espécies não bovinas são susceptíveis à infecção pelo BVDV e que ocorre transmissão inter-espécie (Loken, 1995). A infecção experimental de ovelhas gestantes resultou no nascimento de borregos PI (Scherer *et al.*, 2001). O BVDV foi isolado numa população de veados selvagens e a seroprevalência de 60% sugere que houve uma rápida disseminação do vírus, presumivelmente devido ao contacto com gado bovino (Van Campen *et al.*, 2001). Efectivamente, é mais provável que seja a população bovina a actuar como reservatório do vírus para a fauna selvagem, do que o contrário (Loken, 1995).

4.3.3 Dinâmica da infecção pelo BVDV em populações

A circulação do BVDV dentro de uma exploração pode ser explicada, sumariamente, pelos seguintes cenários epidemiológicos (Niza-Ribeiro, 2008):

1. Entrada dum animal PI numa exploração não infectada, que desencadeia as manifestações mais graves da BVD clínica.
2. Entrada dum feto PI numa exploração não infectada, que desencadeia o cenário semelhante ao acima descrito, mas desfasado da entrada no tempo, o que torna difícil associar a entrada dos animais com as manifestações clínicas do vírus.
3. Entrada dum animal infectado numa exploração, que desencadeia problemas, em regra, mais moderados do que a entrada de animais PI.

Numa exploração infectada por um animal PI o vírus “circula”, infectando a maioria da população onde pode causar índices de seroconversão em 80% a 100% dos co-habitantes. Na maioria das explorações, à medida que a população se imuniza a circulação do vírus diminui e pode extinguir-se depois da saída do animal PI, mas enquanto houver animais PI numa população o risco de formação de novos PI existe sempre e a circulação do vírus também é permanente. Um ciclo de imunização de uma população pode levar vários meses, dependendo de muitos factores relacionados com o manejo de grupos, com as instalações e o grau de imunização dos animais, entre outros (Niza-Ribeiro, 2008).

Interessa agora considerar a forma como o BVDV entra nas explorações. Frequentemente, o vírus entra através de animais reprodutores ou comprados com esse fim. Nestes animais, o vírus pode estar presente de 1) forma transitória ou de 2) forma persistente. Podem entrar

3) fetos PI na barriga de fêmeas seropositivas, imunocompetentes. O 4) sémen e restante 5) material genético pode veicular o vírus, embora actualmente esta via esteja controlada na UE. Os touros infectados de forma transitória ou persistente, usados para a reprodução, são um vector do BVDV. Todos os 6) técnicos com actividade ligada à reprodução e os médicos veterinários são um vector potencial para a introdução do BVDV, quando circulam entre explorações infectadas e não infectadas. O 7) contacto entre animais de rebanhos infectados com rebanhos não infectados, em pastagem, é outra forma de infecção (Niza-Ribeiro, 2008).

4.4 Patogénese das infecções pelo BVDV

4.4.1 Transmissão horizontal

4.4.1.1 Efeitos primários

As manifestações clínicas decorrentes da infecção pelo BVDV são variadas e dependem de inúmeros factores, tais como, o agente (biotipo CP ou NCP, grau de virulência e dose), o hospedeiro e o ambiente envolvente. Essa variação deve-se, sobretudo, às múltiplas estirpes do BVDV NCP e CP, com algumas a exibirem uma certa especificidade para determinados órgãos (é expectável o aparecimento de novos sinais clínicos à medida que surgem, cada vez mais, novas estirpes) (Van Metre *et al.*, 2008). Relativamente ao hospedeiro, o resultado depende de:

- ser imunotolerante ou imunocompetente
- do seu estado imunitário (se é passivo, através dos anticorpos veiculados pelo colostro, ou se é activo, através da vacinação ou da exposição natural a uma estirpe de campo)
- do estadio da gestação, no caso das fêmeas
- da idade gestacional do feto no momento da infecção
- da idade (os animais mais novos são mais susceptíveis) e da genética
- do nível de *stress* ambiental aquando da infecção
- da existência de infecções concorrentes
- da presença de animais PI na exploração

Contudo, as manifestações clínicas dentro de cada exploração tendem a ser constantes. Ou seja, explorações onde o BVDV provocou um surto de abortos continuarão a exhibir no futuro surtos de abortos, se o vírus não for erradicado. É raro observar-se várias manifestações clínicas numa mesma exploração infectada pelo BVDV (Van Metre *et al.*, 2008).

De seguida, são descritas algumas manifestações clínicas baseadas em surtos de doença que ocorreram em animais de campo, onde se isolou o BVDV, dado que não existe um

quadro patognomónico face à multiplicidade de sinais clínicos que o BVDV pode gerar (Van Metre *et al.*, 2008).

No caso dos VITELOS, a **infecção aguda** ou primária pelo BVDV desempenha um importante papel como agente imunossupressor ou potenciador de outras doenças (Houe, 1995; Taylor, Janzen, Ellis, van den Hurk & Ward, 1997). Apesar da maioria das infecções agudas serem inaparentes ou sub-clínicas, podem ocasionalmente causar elevada morbidade e, até mesmo, mortalidade. Recentemente, foram identificadas no Canadá, Reino Unido e EUA infecções agudas com sintomatologia severa (Rebuhn *et al.*, 1989; David *et al.*, 1994; Carman *et al.*, 1998).

Nas explorações em que o BVDV circula, os vitelos tem imunidade até aos 4 - 6 meses de idade, adquirida passivamente a partir dos anticorpos anti-BVDV secretados no colostro, resultantes do contacto da mãe com o vírus. Depois dos 6 meses, com o desaparecimento dos anticorpos maternos, o vitelo fica de novo susceptível (Stilwell & Matos, 2003). Se o vitelo for exposto nesta fase, a infecção pode então assumir um quadro de infecção aguda (incubação de 3 a 4 dias e evolução de 15 dias), apresentando febre, diarreia, taquipneia, inaptência, depressão, linfopenia e trombocitopenia (Carman *et al.*, 1998). Contudo, os surtos atribuídos a infecções agudas são muito difíceis de diagnosticar, já que a maioria experimenta uma TI, que acaba por ser debelada pela resposta imunitária desenvolvida e o vírus é eliminado (Campbell, 2004).

Outra manifestação de infecção aguda é a **Síndrome Hemorrágica Aguda**, caracterizada por uma severa trombocitopenia, diarreia sanguinolenta, epistaxis, petéquias e sufusões nas mucosas, hifema, hemorragias nos locais de injeção, pirexia, leucopenia e morte (Rebuhn *et al.*, 1989; Corapi *et al.*, 1990). Até então, só foi isolado nestes casos o BVDV-2 NCP (Corapi *et al.*, 1990).

No ano de 1993, no Canadá, foi identificada uma forma atípica de **infecção pelo BVDV, com um curso hiperagudo**, que causou uma elevada morbidade e mortalidade em todos os grupos etários. Os sinais clínicos observados foram: febre, pneumonia, diarreia, abortos e morte súbita, bem como lesões no tracto gastrointestinal semelhantes às registadas na DM (Carman *et al.*, 1998).

No caso das VACAS, ainda que a **infecção aguda** possa ser traduzida em quadros de letargia, anorexia, febre, diarreia e diminuição da produção de leite, tende também a assumir um carácter sub-clínico (Campbell, 2004).

De facto, os animais desenvolvem uma **imunossupressão** transitória. Isto porque o BVDV infecta as células envolvidas na resposta imunitária, onde se incluem os monócitos, os macrófagos, as células dendríticas, os linfócitos CD4⁺ e CD8⁺ e os linfócitos B (Chase, Elmowalid & Yousif, 2004). Os monócitos quando são infectados *in vitro* permitem a replicação viral, sofrendo apoptose quando essa infecção é pelo biotipo CP e produzem

factores solúveis que induzem apoptose de outros monócitos não infectados, bem como de linfócitos (Lambot *et al.*, 1998; Glew *et al.*, 2003). Verifica-se que a infecção *in vivo* resulta num decréscimo de 30% a 70% dos monócitos (Archambault, Beliveau, Couture & Carman, 2000). No caso dos macrófagos, quer a infecção *in vitro*, quer *in vivo* deprime a capacidade fagocitária, diminui a expressão do receptor Fc e a ligação ao sistema complemento, reduz a actividade microbicida e, ainda, os factores quimiotácticos, seja pelo biotipo CP ou NCP (Liu, Lemkuhl & Kaeberle, 1999; Peterhans, Jungi & Schweizer, 2003). Por outro lado, ambos os biotipos levam a uma diminuição da produção do anião superóxido e do factor de necrose tumoral α (TNF- α), em resposta ao LPS bacteriano, mas só o biotipo NCP induz a produção de óxido nítrico. Todos eles contribuem para a imunossupressão (Adler, Adler, Pfeister, Jungi & Peterhans, 1997). A libertação de factores solúveis pelos macrófagos infectados por BVDV CP causa a apoptose de macrófagos não infectados e de células epiteliais (Adler *et al.*, 1997). É esta capacidade de induzir apoptose nas células vizinhas que pode estar na origem dos efeitos, ao nível dos tecidos linfóides, observados na DM (Teichmann, Liebler-Tenorio & Pohlenz, 2000).

O interferão (IFN- α) é uma das citocinas, que participa nos mecanismos de defesa, mais importantes. Ele intervém na eliminação das células infectadas pelo vírus, por estimulação da apoptose. Verifica-se que a infecção do feto por BVDV CP leva à produção de IFN- α e, por conseguinte, a uma grande eliminação de células de infectadas que leva à morte do feto, ao passo que a infecção por BVDV NCP não estimula a produção de IFN- α , permitindo que o vírus continue a replicar-se e se estabeleça uma infecção persistente (Chase *et al.*, 2004). Contudo, a mãe dum feto infectado por BVDV NCP produz IFN- α (Schweizer & Peterhans, 2001). Dado que a apoptose e a resposta IFN ocorrem em estadios precoces da gestação, tem que haver necessariamente evasão aos mesmos para que ocorra a transmissão ao feto, mas também, para que haja manutenção da imunotolerância (Charleston *et al.*, 2002).

As células apresentadoras de antígenos (APC) (células dendríticas, macrófagos e monócitos) fazem a internalização do antígeno e apresentam os seus fragmentos peptídicos às células T *helper*, por ligação aos receptores associados às moléculas do complexo maior de histocompatibilidade (MHC). Adicionalmente, citocinas como o interferão- γ (IFN- γ) e a interleucina 12 (IL-12), bem como co-receptores como o B7, são necessários para uma correcta apresentação e estimulação das células T *helper* (Chase *et al.*, 2004). As APC infectadas por BVDV têm uma redução da expressão dos receptores Fc e C3, que estão envolvidos na actividade fagocítica (Adler *et al.*, 1997). Para além disso, verifica-se que a infecção por estirpes muito virulentas de BVDV NCP promove uma *downregulation* das moléculas MHC II e B7 (Archambault *et al.*, 2000).

Mas é sobre os linfócitos T, do timo e dos linfonodos, que a infecção pelo BVDV exerce os seus maiores efeitos. O efeito sobre o número de linfócitos T circulantes está dependente da estirpe e varia desde uma linfopénia moderada (10-20% de decréscimo) a uma linfopénia severa (50-60% de decréscimo), no caso duma estirpe NCP altamente virulenta (Archambault *et al.*, 2000). As sub-populações de linfócitos T também são afectadas, com os linfócitos T citotóxicos (CD8⁺) a sofrerem um maior decréscimo que os linfócitos T *helper* (CD4⁺). Analisando as consequências destes efeitos constata-se que a depleção das células CD4⁺ aumenta o período de incubação do vírus, ao contrário da depleção das células CD8⁺ (Chase *et al.*, 2004). Os linfócitos CD4⁺ desempenham um papel fundamental na resposta mediada por células, logo numa fase inicial da infecção. Estas respostas são dirigidas, primariamente, para as proteínas NS3 e E2 e, secundariamente, para a proteína C, a glicoproteína E^{ms}, a proteinase amino-terminal N^{pro} e a proteína NS2-3 (Collen, Carr, Parsons, Charleston & Morrison, 2002). A proliferação destes linfócitos ocorre mais rapidamente quando a infecção é pelo biotipo CP. Esta proliferação induz imunidade cruzada e deprime as moléculas MHC, seja qual for o biótipo envolvido na infecção. Num ensaio (Lambot, Douart, Joris, Letesson & Pastoret, 1997) verificou-se que os animais infectados pelo biotipo CP tiveram o dobro ao quántuplo da ocorrência de respostas mediadas por células (resposta T-*helper* 1). Este padrão manteve-se até 10 semanas após o ensaio, o que permitiu concluir que os vírus NCP acabam por direccionar a resposta imunitária no sentido da resposta Th2 (resposta humoral), evitando níveis elevados de estimulação da resposta Th1. Efectivamente, os vírus NCP despoletam preferencialmente a resposta CD4⁺ Th2, resultando na produção de elevados níveis de anticorpos. Mas as vacas seropositivas para o BVDV desenvolvem ambas as respostas, Th1 e Th2, face à estimulação por um BVDV NCP (Waldvogel *et al.*, 2000). Já os linfócitos citotóxicos CD8⁺ (CTL) são importantes na resposta aguda às infecções pelo BVDV (Chase *et al.*, 2004).

Para além dos linfócitos T, o outro principal efeito da infecção pelo BVDV é sobre os linfócitos B foliculares. A sua acção sobre o número de linfócitos circulantes tem sido reportada nuns estudos com diminuição (Ellis, Davis, Belden & Pratt, 1988), e noutros com aumento transitório (Brodersen & Kelling, 1999). Contudo, ocorre uma depleção das células B dos folículos linfóides dos linfonodos, quando a infecção é por estirpes muito virulentas de BVDV NCP e uma depleção ao nível das placas de Peyer, quer na DM, quer a par de infecções por estirpes altamente virulentas de ambos os biótipos de BVDV (Brodersen & Kelling, 1999; Teichmann *et al.*, 2000).

Também o papel dos anticorpos continua a ser investigado. Existem quatro antígenios polipeptídicos importantes. A proteína C é a principal proteína estrutural do virião e não induz a produção de anticorpos nos bovinos (Donis, 1995). A glicoproteína E^{ms} estimula a produção de níveis significantes de anticorpos, que apesar de implicados na protecção, têm

uma actividade neutralizante limitada (Donis, 1995). A glicoproteína E2 é o principal alvo antigénico contra o qual são produzidos os anticorpos. Os anticorpos têm uma grande capacidade neutralizante e são produzidos pelo hospedeiro, imediatamente após a infecção ou a vacinação com vacinas atenuadas ou inactivadas (Donis, 1995). Por fim, temos a proteína não estrutural NS2-3. Um animal infectado ou vacinado com uma vacina atenuada desenvolve uma resposta humoral forte contra o NS2-3, enquanto que um animal vacinado com uma vacina inactivada produz níveis mínimos de anticorpos dirigidos contra o NS2-3 (Donis, 1995). Estes anticorpos apresentam imunidade cruzada para outros pestivírus. Efectivamente a proteína NS3, marcador do biótipo CP, é a proteína mais conservada da família dos pestivírus e é extremamente imunogénica (Chase *et al.*, 2004). Os anticorpos são indicadores do desenvolvimento duma resposta imunitária, mas não necessariamente indicadores de que essa resposta seja protectora (Chase *et al.*, 2004). O aparecimento de anticorpos neutralizantes é mais rápido e mais elevado quando o animal é infectado por um BVDV NCP, que por um BVDV CP (porque as estirpes NCP estimulam, preferencialmente, a resposta humoral, como foi referido atrás) (Lambot *et al.*, 1997).

4.4.1.2 Efeitos secundários (devido à imunossupressão)

A. Doença Respiratória Bovina (DRB)

A associação do BVDV com a DRB parece resultar do seu efeito na imunidade sistémica e resistência pulmonar. Este efeito imunossupressor é mais dramático nos primeiros 7 dias após a infecção (Stilwell & Matos, 2003).

Muitos estudos demonstram o efeito sinérgico do BVDV com outros agentes patogénicos. Vitelos inoculados *à priori* com o BVDV e, posteriormente, infectados pelo vírus da Rinotraqueíte Infecciosa Bovina (IBR) vão apresentar uma maior disseminação da IBR, que os infectados exclusivamente pela IBR (Potgieter, McCracken, Hopkins, Walker & Guy, 1984). Por outro lado, foi demonstrado que o BVDV potencia os efeitos do Vírus Respiratório Sincicial Bovino (BRSV) ao induzir uma DRB mais severa, que a registada só com o BRSV (Brodersen & Kelling, 1998).

Existem evidências duma ligação do BVDV às pneumonias crónicas, que não respondem à acção dos antibióticos, causadas pelo *Mannheimia haemolytica* e pelo *Mycoplasma bovis* (Campbell, 2004). Na maioria desses casos, o sub-genótipo predominante é o BVDV-1b, já que se verifica que é o que tem mais tropismo para o tecido pulmonar (Fulton *et al.*, 2002).

B. Diarreias neo-natais

O BVDV também tem sido associado a casos de enterite nos vitelos. As infecções experimentais demonstram que o vírus desempenha um papel directo e indirecto na patogénese da enterite. O BVDV provoca directamente atrofia das vilosidades intestinais, ao nível do duodeno, bem como inflamação da submucosa (Kelling, 2004). Adicionalmente, actua indirectamente ao potenciar os efeitos patogénicos dos rotavírus e coronavírus

bovinos, dado que nesses casos, a enterite registada é mais severa que a observada quando esses vírus, isoladamente, são os implicados (Kelling, Steffen, Cooper, Higuchi & Eskridge, 2002).

Os efeitos imunossupressivos da infecção aguda pelo BVDV potenciam, ainda, doenças como a salmonelose e as infecções pelo vírus da estomatite pustular bovina e pela *Escherichia coli* (Grooms, 1998).

C. Mastites

Os estudos acerca do papel imunossupressor do BVDV em relação às mastites são muito escassos. Siegler, Marschang e Morscher (1984) reportaram um aumento do número de casos de mastite em explorações positivas para o BVDV e Herpes Vírus Bovino 1 (BHV1) (vírus da IBR), apesar de não ser claro o papel do BVDV. Essa associação entre o BVDV e o desenvolvimento de mastite foi novamente proposta noutro estudo (Niskanen, Emanuelson, Sundberg, Larson & Alenius, 1995), com base nos títulos de anticorpos contra o BVDV detectados no tanque do leite de 237 explorações, que eram tanto maiores, quanto maior o número de casos de mastite na respectiva exploração. Num estudo retrospectivo para determinar se a exposição de vacarias de leite ao BVDV influenciava a saúde do úbere, Waage (2000) verificou que havia um aumento de 7% na incidência de mastite clínica em explorações expostas ao BVDV, comparativamente a explorações não expostas. É claro que a imunossupressão não só aumenta a susceptibilidade do animal às mastites bacterianas, como também as exponencia, mas são necessários mais estudos que especifiquem o papel exacto do BVDV nesta patologia (Wellenberg, van der Poel & Van Oirschot, 2002). Nunca foi descrita a inoculação intramamária do BVDV em vacas e, também, não existem registos do seu isolamento do leite de vacas com mastite (Wellenberg *et al.*, 2002). Contudo, a sequência do BVDV tem sido detectada por RT-PCR em amostras do tanque do leite (Radwan, Brock, Hogan & Smith, 1995; Drew, Yapp & Paton, 1999), mas é provavelmente resultado da existência de animais PI na exploração e, conseqüentemente, não significa que o vírus esteja envolvido numa forma directa ou indirecta nos casos de mastite (Wellenberg *et al.*, 2002).

4.4.2 Transmissão pelo sémen

O BVDV pode ser encontrado no sémen de touros PI, ou até mesmo, no sémen de touros com infecção aguda. Infelizmente, os testes de diagnóstico do sémen têm grandes limitações, porque apesar do plasma seminal exibir propriedades relacionadas com a infecção viral, como citotoxicidade na cultura de células e inibição da enzima transcriptase reversa, essas alterações nem sempre são consistentes. Por isso, o despiste deve incluir uma pesquisa do antígeno no sangue, seja por ELISA, seja por RT-PCR, no início e no fim de uma quarentena de 4 a 6 semanas (por causa dos touros com infecção aguda) (Givens & Waldrop, 2004).

Para além do sémen, também a transferência de embriões pode veicular o vírus, já que ele pode associar-se aos oócitos, ao fluido folicular, às células do oviducto, aos fluidos uterinos e ao próprio azoto líquido usado na preservação dos embriões. Normalmente, são embriões não viáveis, incapazes de avançar no desenvolvimento por influência do vírus, mas a vaca portadora pode infectar-se e propagar o vírus à próxima geração (Givens & Waldrop, 2004). De facto, qualquer infusão intrauterina do BVDV no momento da inseminação, fertilização, implantação ou gestação precoce demonstrou provocar perdas reprodutivas precoces, baixas taxas de gestação, elevadas taxas de retorno ao cio e seroconversão, ao contrário da exposição oral e/ou nasal ao BVDV que nem sempre provocou efeitos reprodutivos (Van Metre *et al.*, 2008).

4.4.2.1 Sémen obtido de touros PI

Estudos (Kirkland, Richards, Rothwell & Stanley, 1991) indicam que os touros PI concentram grandes quantidades do vírus BVD ($10^{7.6}$ CCID₅₀/ml) no plasma seminal. Esta concentração de vírus parece resultar da replicação viral ao nível da próstata e vesículas seminais, como demonstra o isolamento do vírus nesses órgãos após o abate. O BVDV sobrevive à criopreservação e ao processamento do sémen para a inseminação artificial. Portanto, o sémen de touros PI vai infectar sistematicamente vacas susceptíveis inseminadas com o mesmo.

Guerin *et al.* (1992) constataram que quando o sémen congelado de touros PI é usado na produção de embriões *in vitro* há uma menor taxa de fertilização, de divisão celular e desenvolvimento do blastocisto. Por outro lado, os resultados *in vivo* sugerem que este efeito do vírus sobre a fertilização e a morte embrionária precoce dependem da estirpe viral. A pesquisa *in vivo* de Kirkland, Mackintosh e Moyle (1994) demonstrou que vacas seronegativas, que são infectadas a partir do sémen de touros PI, seroconvertem após a primeira inseminação. Apesar da concentração, mobilidade e morfologia deste sémen estarem dentro dos níveis normais, registou-se uma taxa de concepção ao primeiro serviço de apenas 38%. Através do isolamento viral dos 61 vitelos descendentes desse sémen identificaram-se dois animais PI.

4.4.2.2 Sémen obtido de touros com infecção aguda

Os animais que sofrem infecção aguda também podem segregar o BVDV (5 a 75 CCID₅₀/ml) no sémen que, na maioria dos casos, apresenta concentração, mobilidade e morfologia adequadas (Kirkland, McGowan, Mackintosh & Moyle, 1997). Ainda que seja possível isolar o BVDV no sémen destes touros, assim que cessa a fase virémica e começam a ser detectados anticorpos, deixa de ser possível o seu isolamento no sémen e no sangue. Kirkland *et al.* (1997) demonstraram que 25 a 50 CCID₅₀ de BVDV no sémen de touros com infecção aguda, recolhido antes da seroconversão (12 dias após a inoculação) infectou 5%

das novilhas inseminadas. Estas novilhas acabaram por infectar, por via horizontal, vacas gestantes, que geraram fetos PI.

4.4.2.3 Sémen obtido de touros com infecção persistente e localizada nos testículos

Em 1998 foi identificada uma infecção única, provocada pelo BVDV, num touro seropositivo e não virémico dum centro de Inseminação Artificial (IA). Este animal foi aceite no centro IA porque o isolamento viral no sangue foi negativo. Assim, apesar de não exibir virémia, continuou a excretar continuamente o vírus no sémen. Ainda que a concentração do vírus ($< 2 \times 10^3$ CCID₅₀/ml) fosse mais baixa que a registada em ejaculados de touros PI (10^4 a 10^7 CCID₅₀/ml) era muito mais elevada que a exibida por touros com infecção aguda (5 a 75 CCID₅₀/ml). O sémen deste touro acabou por infectar e induzir seroconversão numa novilha seronegativa, através da inseminação. Para além disso, este touro apresentava uma elevada concentração de anticorpos neutralizantes específicos para a estirpe viral, que era consistentemente secretada no sémen. Após o abate, o isolamento do vírus só foi possível nos testículos (Voges, Horner, Rowe & Wellenberg, 1998).

Em 2002, foi induzida experimentalmente esta infecção testicular persistente e localizada. Após a infecção aguda de touros seronegativos e, decorrida a fase virémica, o BVDV persistiu nos tecidos testiculares, pelo menos, 7 meses. Esta conclusão foi suportada pelo isolamento viral, pelo RT-PCR e pela detecção por imunohistoquímica, a partir de biópsias testiculares (Givens *et al.*, 2003). A hipótese mais consistente é a de que a infecção tem início no epidídimo e progride até ao testículo, onde o BVDV acaba por se acantonar porque fica protegido do sistema imunitário pela barreira vascular testicular (Givens & Waldrop, 2004). Contudo, estima-se que a incidência da transmissão viral através deste sémen seja menor que 5% (Kirkland *et al.*, 1997).

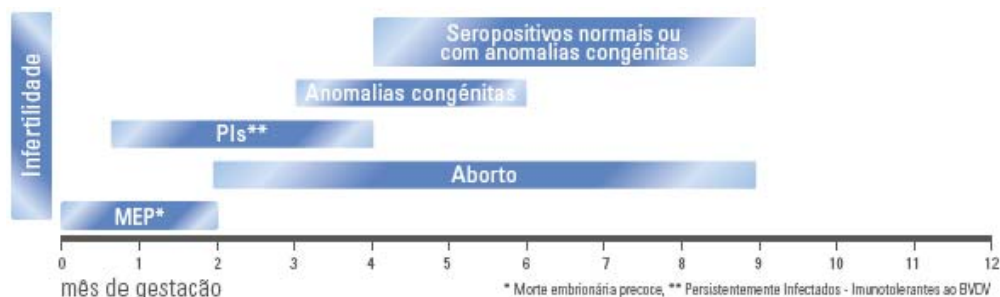
4.4.3 Transmissão vertical

As perdas reprodutivas associadas à infecção pelo BVDV foram descritas por Olafson, MaCallum e Fox em 1946, no primeiro caso de BVD diagnosticado. Foi reportado que vacas gestantes infectadas sub-clinicamente pelo BVDV abortaram 10 a 90 dias mais tarde. Actualmente, as perdas reprodutivas são consideradas as consequências económicas da infecção pelo BVDV mais importantes e existem indicações de que a sua incidência tende a aumentar no futuro. Para além de reduzir a eficiência reprodutiva, o BVDV serve-se do aparelho reprodutivo para se manter e disseminar pela população bovina por indução de imunotolerância após infecção fetal, cujo resultado é o nascimento de vitelos persistentemente infectados (PI) pelo vírus. De facto, estes animais são a principal fonte de contágio dentro da exploração e entre explorações (Grooms, 2006).

As perdas reprodutivas associadas à infecção pelo BVDV podem ter inúmeras manifestações clínicas, indo desde uma redução insidiosa da *performance* reprodutiva, até surtos de abortos devastadores. Compreender as várias consequências clínicas é fundamental, não só para o diagnóstico, mas também para o desenvolvimento de programas de controlo eficientes (Grooms, 2004).

Os resultados da infecção das vacas gestantes e dos seus fetos dependem do momento da gestação em que esta infecção ocorre (**Figura 7**).

Figura 7: Relação entre o ponto de desenvolvimento embrio/fetal aquando da infecção transplacentária e o distúrbio reprodutivo consequente



Fonte: Pfizer

Se a infecção ocorrer:

0 – 2 meses de gestação

Estudos epidemiológicos (Virakul, Fahning, Joo & Zemjanis, 1988; McGowan, Kirkland, Richards & Littlejohns, 1993; Houe, Myrup-Pedersen & Meyling, 1993) sugerem que o BVDV pode ter um grande impacto na *performance* reprodutiva inicial, provocando infertilidade e morte embrionária precoce. Estas perdas reprodutivas precoces podem resultar de:

- *Disfunção ovárica* (Grooms, Brock, Pate & Day, 1998; Fray, Mann, Clarke & Charleston, 2000; Fray *et al.*, 2002). Foi registado o desenvolvimento de ooforite intersticial, com lesões que perduram até 60 dias, após infecção aguda por uma estirpe CP de BVDV (Ssentongo, Johnson & Smith, 1980; Grooms, Brock & Ward, 1998). Uma situação destas pode comprometer o funcionamento dos ovários, com consequentes taxas de concepção mais baixas. Por outro lado, num estudo com vacas superovuladas expostas ao BVDV verificou-se que o número de corpos lúteos e embriões recuperados era significativamente inferior ao de vacas superovuladas não infectadas (Kafi, McGowan & Jillella, 1994). A infecção e subsequente virémia durante a fase pré-ovulatória podem reduzir a taxa de crescimento folicular (Grooms *et al.*, 1998; Fray, Mann, Clarke & Charleston, 1999). De facto, os ovários de vacas PI são frequentemente hipoplásicos e têm um número reduzido de folículos antrais (Grooms, Ward & Brock, 1996). Por fim, cite-se que a própria modulação da secreção das hormonas ováricas é alterada, o que pode, a longo prazo, determinar infertilidade (Fray *et al.*, 1999; Fray *et al.*, 2000; Fray *et al.*, 2002).

- *Inflamação uterina* (Archbald, Gibson, Schultz, Fahning & Zemjanis, 1973). A infecção pelo BVDV é seguida dum série de alterações inflamatórias no útero, criando um ambiente hostil para o desenvolvimento do embrião. Isto foi evidenciado num estudo em que se detectaram alterações histológicas, tanto no útero, como no oviducto, após uma infusão intrauterina dum estirpe CP de BVDV (Archbald *et al.*, 1973). Para além disso, quando essa mesma infusão é feita em vacas superovuladas há uma redução do número de óocitos fertilizados ou, se chega a ocorrer a fertilização, constata-se que a qualidade dos embriões produzidos é muito baixa. Ou seja, as baixas taxas de concepção também podem ser justificadas por uma interrupção da fertilização ou por morte embrionária (Grooms, 2004).
- *Danos directos sobre o embrião* (Brock & Stringfellow, 1993). A zona pelúcida protege o embrião dos efeitos nefastos da infecção pelo BVDV, permitindo que se processe o seu desenvolvimento de mórula até blastocisto (Singh, Eaglesome, Thomas, Papp-Avidd & Hare, 1982; Potter *et al.*, 1984). Contudo, uma vez removida a zona pelúcida, o BVDV CP pode comprometer a viabilidade dos blastocistos, ao contrário do BVDV NCP (dia 8 da gestação). Interessantemente, continua-se a detectar o vírus aderido ao embrião no dia 14 da gestação, quando a infecção é pelo BVDV NCP, sugerindo que os efeitos deste biotipo são retardados e não fatais (Brock & Stringfellow, 1993).

Após a implantação do embrião e formação da placenta pode ocorrer infecção transplacentária. O resultado depende largamente do momento em que ocorre essa infecção, mas também do estado de imunocompetência do feto em desenvolvimento, do biotipo envolvido e, ainda, da virulência do vírus (Grooms, 2006). O aborto provocado pela infecção pelo BVDV CP de vacas susceptíveis pode dar-se em qualquer fase da gestação, mas é mais frequente durante o primeiro trimestre (Sprecher, Baker, Holland & Yamini, 1991; Van Metre *et al.*, 2008). Ainda assim, nunca se deve excluir a hipótese do BVDV estar implicado nos casos de abortos tardios, sendo que nesses casos está normalmente implicada a estirpe NCP (Van Metre *et al.*, 2008). Dependendo do momento da infecção, a morte fetal (aborto) é seguida de reabsorção, mumificação ou expulsão do feto (Casaro, Kendrick & Kennedy, 1971; Done, Terlecki & Richardson, 1980). A morte fetal dá-se geralmente 10 a 27 dias após a exposição, com a expulsão do feto a ocorrer 50 dias mais tarde. Dado o intervalo de tempo entre a morte fetal e o subsequente diagnóstico de aborto, as lesões do feto e da placenta não permitem o diagnóstico, nem tão pouco é já possível o isolamento viral (Grooms, 2006).

2 – 4 meses de gestação

Os fetos que sobrevivem à infecção pelo BVDV NCP entre os 1 e 4 meses de gestação desenvolvem, invariavelmente, imunotolerância, ou seja, não reconhecem essa estirpe viral como agente estranho e tornam-se persistentemente infectados (PI) pela mesma. Apesar do

mecanismo que leva à imunotolerância não ser claro, sabe-se que a circulação do vírus durante a fase da gestação em que se desenvolve o sistema imunitário do feto (entre os 90 e 120 dias) é um pré-requisito para que ele se torne PI. As proteínas virais são reconhecidas como *self*, o que leva a uma selecção negativa dos linfócitos B e T específicos para essa estirpe de BVDV, durante a sua ontogenia (Grooms, 2006). Portanto, a infecção persistente pelo BVDV nos bovinos resulta numa imunotolerância dos linfócitos B e T específicos, que se traduz na não produção de anticorpos neutralizantes e não neutralizantes para a estirpe viral em questão (Coria & McClurkin, 1978; McClurkin *et al.*, 1984; Donis & Dubovi, 1987) (são seronegativos, mas podem ser transitoriamente seropositivos se a mãe, PI ou não, foi infectada durante a gestação e passou anticorpos contra essa estirpe viral através do colostro) (Van Metre *et al.*, 2008). As infecções persistentes foram identificadas em alturas tão precoces como os 18 dias de gestação (Kirkland, McGowan & Mackintosh, 1993), até fases mais tardias como os 125 dias de gestação (Baker, 1995). O biotipo NCP foi o único identificado como responsável pelos casos de infecção persistente e o único capaz de induzir experimentalmente infecção persistente (Casaro *et al.*, 1971). Os fetos PI podem ter vários destinos: morrem (aborto ou nado morto) ou nascem normais, crescendo de forma normal até à idade adulta; nascem aparentemente bem, mas sucubem antes dos 2 anos de idade; ou nascem fracos e acabam por morrer rapidamente (Van Metre *et al.*, 2008).

4 – 9 meses de gestação

A infecção fetal entre os 3 e 6 meses de gestação, também referida como infecção congénita (CI), provoca normalmente uma variedade de anomalias congénitas. Durante este estadio da gestação completa-se a organogénese e o sistema imunitário torna-se funcional (Grooms, 2006). Ainda que não seja muito claro, foi proposto como mecanismo patogénico a combinação dos danos celulares directos infligidos pelo BVDV e as respostas inflamatórias subsequentes (Castrucci *et al.*, 1990). As anomalias congénitas geralmente envolvem o sistema nervoso central (SNC) e as mais comuns são: microencefalopatia, hidrocéfalo, hidraencefalia, porencefalia, hipoplasia do cerebelo e hipomielinização (Grooms, 2006). Mas, normalmente, só aparece um ou dois tipos de lesões congénitas numa determinada exploração, que tenderá a observar-se por um período de semanas a meses em todos os vitelos que nasçam afectados. Este facto explica-se pela já referida especificidade para certos órgãos, ou neste caso para determinada área do SNC, exibida por algumas estirpes de BVDV (Van Metre *et al.*, 2008).

Ao nascimento, os vitelos com hipoplasia do cerebelo (a primeira anomalia congénita a ser descrita e a mais frequente) exibem extrema dificuldade em permanecer em estação (Ward, Roberts, McEntee & Gillespie, 1969). Aqueles que conseguem manter-se de pé apresentam ataxia (descoordenação motora), caracterizando-se por tremores, membros amplamente afastados do corpo e marcha com tropeços. Esta situação é de tal forma limitante que os

animais tendem a morrer ou são eutanaziados (Grooms, 2004). Em termos histológicos, há uma redução do número de fiadas de células moleculares, granulares e de *Purkinje* (Brown *et al.*, 1973).

As anomalias congénitas podem ocorrer tão precocemente como ao dia 75 da gestação, bem como até ao dia 180, e a severidade tende a aumentar com o aumento da idade do feto (Van Metre *et al.*, 2008). Devido à sobreposição com o intervalo de tempo em que o feto é susceptível à infecção persistente (entre os 18 e os 125 dias de gestação), é possível que um vitelo que nasça com lesões congénitas seja, simultaneamente PI, ou tenha anticorpos pré-colostrais contra a estirpe viral que o infectou *in utero* (Van Metre *et al.*, 2008).

Outros efeitos teratogénicos que também têm sido associados são: cataratas, microftalmia, neurite óptica, degeneração da retina, hipoplasia do timo, hipotricose/alopécia, bragnatismo mandibular, osteogénese desregulada e crescimento retardado (Grooms, 2006). Nos estadios posteriores da gestação (entre os 6 e 9 meses) a imunocompetência e a organogénese já estão completas. E, apesar dos abortos e nascimentos de vitelos fracos poderem ser atribuídos à infecção pelo BVDV numa fase tardia da gestação, o que acontece é que os fetos já conseguem montar uma resposta contra o vírus e eliminá-lo efectivamente (Grooms, 2006). Estes vitelos geralmente apresentam-se normais ao nascimento e exibem anticorpos neutralizantes contra o BVDV, antes da ingestão do colostro (Braun, Osburn & Kendrick, 1973). Contudo, verifica-se que estes vitelos têm um risco maior de sofrer doenças pós-natais. De facto, em estudos realizados para avaliar o impacto da infecção congénita em vacarias de leite, Munoz-Zanzi *et al.* demonstraram que vitelos nascidos com títulos de anticorpos neutralizantes contra o BVDV tinham um risco duplo de contrair doenças severas durante os primeiros 10 meses de vida (Munoz-Zanzi, Hietala, Thurmond & Johnson, 2003), para além de terem um risco aumentado de falharem ao primeiro serviço (Munoz-Zanzi, Thurmond & Hietala, 2004), comparativamente a animais livres de anticorpos contra o BVDV ao nascimento.

4.4.4 Infecção persistente

Tal como mencionado, os vitelos infectados *in utero* pelo BVDV NCP antes do 125.º dia de gestação podem tornar-se PI.

Os avanços na área da imunologia têm permitido compreender melhor este fenómeno. A capacidade do BVDV NCP induzir a produção de IFN- α pelo feto é, certamente, o principal mecanismo de evasão ao sistema imunitário (Charleston *et al.*, 2002). Foi realizada uma série de estudos para perceber os principais “defeitos” imunológicos dos animais PI. As APC destes animais conseguem estimular respostas CD4+ e CD8+ dirigidas contra o vírus, quando inoculadas em animais imunes ao BVDV, mas não em animais que nunca contactaram com o mesmo. Interessantemente, as APC desses animais PI conseguiram

estimular essas mesmas respostas dirigidas, neste caso, contra um vírus diferente mas homólogo, indicando que o mecanismo de persistência não está ligado à apresentação do antígeno pelas APC (Glew & Howard, 2001).

Ao estudar os mecanismos de tolerância e resposta imunitária montada pelos animais PI, chega-se à conclusão que o principal mecanismo de persistência é a tolerância das células CD4+ (Collen, Douglas, Paton, Zhang & Morrison, 2000). A especificidade dessa tolerância é muito elevada, já que os animais PI são capazes de responder a alterações tão pequenas como a mudança dum único aminoácido. Isto explica o facto de alguns animais PI produzirem anticorpos contra vírus homólogos, que na realidade são “quasiespécies” (Collen *et al.*, 2000).

Figura 8: Animal PI (vitelo do meio)



Os sinais clínicos associados aos animais PI incluem baixa *performance* (alguns vitelos apresentam um menor índice de crescimento) (**Figura 8**), imunossupressão, aumento da morbidade e da mortalidade, e formas agudas e crónicas da DM. De

facto, aqueles que sobrevivem tendem a morrer antes dos 2 anos de idade por infecções crónicas recorrentes (normalmente enterites ou pneumonias), precisamente devido à imunossupressão, já que verifica-se que em muitos casos a imunotolerância não se resume à estirpe de BVDV que o infectou *in utero* (alguns vitelos apresentam uma redução da função dos linfócitos e neutrófilos). Contudo, na maioria dos casos estes animais passam de forma completamente despercebida, parecendo saudáveis, e alguns sobrevivem até à idade adulta, e caso sejam usados como fêmeas de substituição vão perpetuar a infecção por transmissão a todos os seus descendentes (Van Metre *et al.*, 2008).

A prevalência de animais PI na população bovina oscila entre os 0,5% e os 2% (Houe, 1999), mas a prevalência a nível das explorações é bastante variável (Wittum *et al.*, 2001). Em termos etários, a prevalência de animais PI atinge o valor máximo ao nascimento e vai diminuindo com a idade. Isto porque, aproximadamente 50% desses animais acabam por morrer durante o primeiro ano de vida (Duffell & Harkness, 1985). Apesar da variação da prevalência a nível da exploração, nos EUA detectam-se 3 animais PI em 76 animais seleccionados ao acaso (4%), de engordas (Wittum *et al.*, 2001), e 3 animais PI em 20 animais seleccionados ao acaso (15%), de vacarias (Houe *et al.*, 1995). Relativamente à Europa, têm sido reportadas prevalências mais elevadas (Houe, 1999). A presença de animais PI também afecta a saúde e a produtividade dos animais co-habitantes não PI, já que estão em risco permanente de serem infectados pelos PI que excretam continuamente o vírus nas suas secreções. Mas o risco existe também para manadas que partilham o

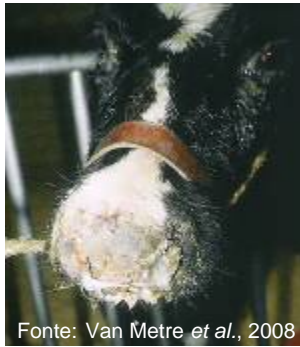
mesmo espaço, já que a taxa de concepção é reduzida em 5% na presença de um ou mais vitelos PI (Wittum *et al.*, 2001).

4.4.4.1 Doença das Mucosas (DM)

A Doença das Mucosas é uma manifestação clínica rara, devido às condições necessárias à sua ocorrência:

- O primeiro requisito é que o animal deve estar *persistentemente infectado* por uma estirpe de BVDV. Na maior parte dos casos, estes animais não sobrevivem e acabam por morrer *in utero* ou logo após o nascimento. Contudo, aqueles que sobrevivem permanecem infectados para o resto da vida. Assim, é permitido ao vírus que se replique indefinidamente e se acumule no ambiente. O hospedeiro não reage ao vírus original, mas caso seja infectado por outra estirpe de BVDV, antígenicamente diferente, pode eventualmente desenvolver uma resposta imunitária (Brock, 1997, secção Pathogenesis of BVDV Infections, sub-secção Pathogenesis of mucosal disease, para. 2).
- O segundo requisito é ocorrer superinfecção do animal PI, por uma estirpe de BVDV antígenicamente próxima da original, mas citopática. Habitualmente, ocorre entre os 6 meses e os 2 anos de idade e pode ser por vários mecanismos: recombinação homóloga e reorganização da própria estirpe NCP original, que passa a CP; recombinação não homóloga a partir duma estirpe NCP heteróloga, que co-exista com a original e, que assim, passa a CP; exposição a uma estirpe CP (natural ou por vacinação com vacinas atenuadas) (Van Metre *et al.*, 2008). Essa recombinação pode ir desde inserção a deleção de ARN, a partir do genoma do vírus NCP. O resultado final é a produção duma nova proteína, denominada de NS-3, que é produzida durante a tradução do genoma do ARN do BVDV CP. Apesar dessa proteína ser o marcador molecular do vírus CP e a causa do efeito citopático, desconhece-se o mecanismo pelo qual exerce a sua acção. Deve ser frisado que, a recombinação não altera a “apresentação antigénica” do vírus e, por isso, o vírus CP não é reconhecido como *non-self* pelo sistema imunitário do hospedeiro, conseguindo replicar-se. Aliás, para que a DM ocorra, tem que haver o máximo de homologia entre os vírus CP e não NCP (Brock, 1997, secção Pathogenesis of BVDV Infections, sub-secção Pathogenesis of mucosal disease, para. 3).

Figura 9: Vitelo PI com DM



Fonte: Van Metre *et al.*, 2008

Apesar do mecanismo inerente aos danos celulares não ser claro, a replicação do BVDV CP provoca uma rápida depleção das placas de Peyer, com subsequente necrose da mucosa gastrointestinal. Instala-se assim uma diarreia catarral, hemorrágica ou fibrino-necrótica, que pode levar à morte do animal, para além do desenvolvimento de lesões ulcerativas em todas as mucosas (**Figura 9**) (Brock, 1997, secção Pathogenesis of BVDV Infections, sub-secção Pathogenesis of mucosal disease, para. 4).

Recentemente, foi descrita uma nova forma da DM, denominada Doença das Mucosas Crónica. Para que a síndrome ocorra, são necessários os mesmos requisitos. A única diferença é que o novo vírus CP produzido tem uma “apresentação antigénica”, ligeiramente, diferente da do vírus NCP original. Isto permite que o hospedeiro monte uma resposta imunitária contra o mesmo. Contudo, essa resposta é normalmente incompleta, determinando que a patologia se desenvolva mais lentamente e de forma menos severa, mas levando, invariavelmente, à morte do animal (Brock, 1997, secção Pathogenesis of BVDV Infections, sub-secção Pathogenesis of mucosal disease, para. 5).

4.5 Diagnóstico do BVDV

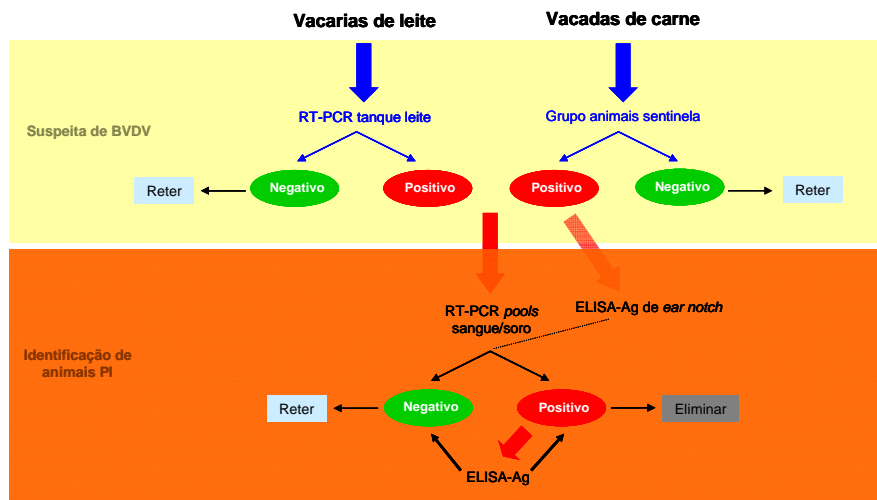
O diagnóstico de infecções pelo BVDV tem duas vertentes que interessa destrinçar desde o início: a confirmação da etiologia de um determinado processo patológico que afecta um ou vários animais; e a verificação do estatuto sanitário a nível da manada e que inclui como prioridade a identificação do (s) animal (ais) PI (Stilwell, 2008).

Calcula-se que cerca de 70 a 90% das infecções por BVD dão origem a uma doença sub-clínica. Para além disso, mesmo nos vitelos, que são mais susceptíveis a sofrer doença aguda, na maioria dos casos predomina a acção imunossupressora do BVDV, que potencia e é mascarado por doenças mais graves, como a DRB e as diarreias neo-natais (Stilwell, 2008). Por outro lado, não existe um padrão nas manifestações clínicas induzidas pelo BVDV, como foi anteriormente referido, o que obriga a reunir uma boa história clínica e dados epidemiológicos sólidos.

Com a imensa bateria de testes disponíveis (isolamento do vírus após crescimento em culturas de células, identificação de material genético por RT-PCR, identificação de antígeno, Ag, ou anticorpo, Ac, por ELISA ou imunohistoquímica, a partir de diversos materiais como soro, sangue total, leucócitos periféricos e fragmentos de tecidos, especialmente tecidos linfóides) criaram-se numerosos esquemas de rastreio da exploração, quanto à circulação do vírus e existência de animais PI. A questão: “Que teste (s) devo usar?” não é a questão correcta. O correcto será dizer: “Que teste (s) devo usar face às práticas do produtor, de modo a que o programa de controlo proposto possa vir a ser

efectivamente implementado?”. Isto porque sem o compromisso com um determinado programa de diagnóstico, de nada serve o compromisso assumido com um programa de controlo: os resultados não são visíveis (Saliki & Dubovi, 2004) (**Figura 10**).

Figura 10: Chave-resumo do diagnóstico de infecção por BVDV



4.5.1 Rastreio de vacarias de leite

Se existe suspeita de que o BVDV está a causar ineficiência reprodutiva e/ou produtiva, mas não existem evidências nos diagnósticos efectuados, o primeiro passo é determinar se o vírus realmente circula na exploração. A realização dum RT-PCR para pesquisa do vírus, a partir das células somáticas do tanque do leite, é o método mais rápido e conclusivo, mas pode recorrer-se também à pesquisa de anticorpos (Radwan, Brock & Hogan, 1995; Renshaw, Ray & Dubovi, 2000). Um teste RT-PCR positivo é uma boa indicação de que o BVDV circula no efectivo e o passo seguinte seria testar cada indivíduo por ELISA-Ag (mais acessível economicamente que o RT-PCR), na tentativa de identificar os animais PI. Contudo, um teste negativo nem sempre é reflexo de que o vírus não está a circular, porque pode dar-se o caso dos animais que estão a excretar o vírus não contribuírem para o tanque do leite; ou se estão a contribuir, pode a quantidade de vírus que está presente no tanque do leite ser muito pequena, abaixo do limite de sensibilidade do RT-PCR (resultado falso negativo). Por isso, o RT-PCR não deve ser usado em amostras do tanque de leite provenientes duma população superior a 300 vacas, sob o risco de haver diluição do vírus e o teste deixar de o conseguir identificar. Para aumentar ainda mais a sensibilidade, podem-se fazer vários RT-PCRs seriados ao longo dum período de tempo (Grooms & Bolin, 2005). Relativamente à pesquisa de anticorpos, consoante o nível de anticorpos no leite poderá ser estabelecida uma relação com o número de animais PI presentes no grupo. A titulação de anticorpos é uma forma de se estabelecer o nível de infecção (animais PI nunca atingem níveis elevados de anticorpos), ou confirmar o papel do BVD numa dada situação clínica (quadruplicação da titulação num intervalo de 21 dias). No entanto, convém alertar para a

grande variação que ocorre entre laboratórios e, mesmo, entre períodos e técnicos no mesmo laboratório (Stilwell, 2008).

As alternativas aos métodos acima propostos seriam:

1. Colher sangue de todos os animais da exploração, incluindo os vitelos. O RT-PCR pode ser feito a todas as amostras de sangue total e, ainda que seja o método mais sensível, fica extremamente caro. Eventualmente, poderá fazer-se um RT-PCR sobre um *pool* de amostras de sangue total, sendo que o número de amostras vai depender da sensibilidade do teste que é usado no laboratório escolhido (Saliki & Dubovi, 2004).
2. Colher sangue de todos os animais com mais de 4 meses de idade para ELISA-Ag. Testar soro de animais abaixo desta idade levanta um problema: os anticorpos do colostro podem persistir até aos 6 meses e vão bloquear o antigénio, eliminando-o a uma carga não detectável no plasma (resultado falso negativo) (Saliki & Dubovi, 2004).

4.5.2 Rastreio de vacadas de carne

Nas vacadas de carne é dificilmente equacionável a colheita de sangue de todos os animais, não só por motivos relacionados com o maneio, mas também por motivos económicos. Nestes casos, faz sentido usar-se um grupo de animais sentinela, que nunca foram vacinados. Aliás, esta última condição é fundamental, já que: (a) os títulos vacinais, sobretudo aqueles induzidos por vacinas atenuadas, podem ser tão elevados como os resultantes da infecção natural, o que torna difícil distinguir animais infectados de animais vacinados; (b) ambos os títulos de anticorpos citados podem ser duradouros (Cortese, Whittaker & Ellis, 1998), pelo que se hoje for detectado um elevado título de anticorpos, tanto pode ser indicativo duma exposição recente, como duma exposição que ocorreu há muito tempo atrás; (c) o título de anticorpos neutralizantes pode variar significativamente, em função da estirpe do vírus a que o animal foi exposto e em função da estirpe do vírus que é usado no teste (Pillars & Grooms, 2002), pelo que, sempre que se pede um teste para determinar o título de anticorpos neutralizantes é importante pedir para ambos os genótipos 1 e 2. A estratégia envolve a testagem de animais jovens (entre os 6 e os 12 meses de idade), que nunca foram vacinados contra o BVDV, através de serologia (ELISA-Ac). A presença de anticorpos neutralizantes para o BVDV nestes animais indica que foram expostos recentemente ao vírus (provavelmente, por infecção natural) e, é um forte indicador de que o vírus está a circular na manada (Pillars & Grooms, 2002). Outra opção, que contorna a questão da vacinação, é usar na mesma um grupo de animais sentinela, mas testá-los por RT-PCR ou pedir isolamento do vírus (Grooms & Bolin, 2005).

4.5.3 Diagnóstico de aborto provocado pelo BVDV

Os abortos causados pelo BVDV podem ocorrer em qualquer estagio da gestação. Infelizmente, a tentativa de diagnóstico dum aborto por BVDV é muitas vezes frustrante. Isso prende-se com o facto da expulsão do feto após a infecção pelo BVDV ser muito tardia. Devido a esse atraso, a hipótese do BVDV ainda estar presente no feto é significativamente reduzida. Adicionalmente, no momento em que ocorre a expulsão do feto, ou seja, quando se depara com o aborto, já a vaca seroconverteu e, por isso, o título de anticorpos tem pouco valor porque não se sabe qual foi o momento da exposição e se foi por infecção ou por vacinação. Quando se tenta identificar o BVDV em fetos abortados é importante submeter as amostras de tecidos frescos para isolamento viral ou para RT-PCR o mais rápido possível. Alguns laboratórios podem usar a imunohistoquímica como método primário para a detecção do BVDV, sendo que nesses casos os tecidos submetidos devem ser fixados em formol. Os tecidos de eleição para a detecção do BVDV são os tecidos linfóides, como o timo, o baço e as placas de Peyer e, secundariamente, os pulmões e o fígado. Uma tática fundamental para diagnosticar abortos provocados pelo BVDV passa pela submissão de múltiplos fetos, ao longo do tempo. Muitas vezes, esta é a única forma de se conseguir identificar o BVDV (Grooms & Bolin, 2005).

4.5.4 Identificação dos animais persistentemente infectados

Uma vez estabelecido que o BVDV circula na exploração, deve ser considerada a pesquisa de animais PI. Esta é uma decisão muito importante porque pode envolver custos consideráveis. Para os minimizar, antes de se passar para a testagem individual por ELISA-Ag, pode ser feito RT-PCR sobre *pools* de sangue total/soro ou sobre *pools* de amostras de leite, como já foi descrito, que assim permite ir eliminando grupos de animais (resultado negativo). Por outro lado, é preciso estar ciente que partir para uma testagem individual implica que esta seja mais uma das medidas de todo um programa de biossegurança, que vise reduzir o risco de re-introdução do vírus, e que seja complementado por um programa de vacinação. Outra estratégia muito simples para identificar os animais PI, passa pela testagem dos vitelos por ELISA-Ag, antes da ingestão do colostro porque este pode veicular anticorpos anti-BVDV, ou após os 6 meses de idade, quando se dá o declínio da imunidade passiva; ou por RT-PCR em qualquer momento, sem prejuízo de interferência no resultado. Os vitelos PI estão em virémia constante e não têm anticorpos anti-BVDV, ainda assim, tal como nos animais adultos, é necessário repetir o teste 15 a 21 dias depois, para distinguir um animal persistentemente infectado de uma virémia transitória. Portanto, a partir dos vitelos consegue-se descobrir o estatuto das mães. Por exemplo, se um vitelo for testado para infecção persistente por BVDV e for negativo, podemos afirmar com 100% de certeza que a mãe não é um animal PI. Mas se o vitelo for positivo teremos que testar também a

mãe, para determinar se é PI ou não. Esta estratégia funciona bem, mediante a presença dum registo actualizado da descendência das vacas usadas como progenitoras. Contudo, pode haver vacas que não tenham gestações todos os anos, bem como novilhas primíparas, que nesse caso terão de ser testadas individualmente (Grooms & Bolin, 2005).

Uma alternativa extremamente prática e fidedigna, que vem sendo usada nos EUA, consiste em colher biópsias de pele da orelha (*ear notches*) no momento da brincagem dos vitelos, à entrada para a exploração (em regime de quarentena). Esses fragmentos de tecidos são depois diagnosticados através de kits rápidos de ELISA-Ag, que são usados pelos próprios produtores, dando um resultado imediato. De qualquer forma, qualquer tecido pode ser enviado para laboratório e submetido, quer ao teste de ELISA-Ag (tecidos frescos), quer a outro tipo de testes como a imunohistoquímica (tecidos fixados em formol), na certeza de que, se o animal for PI, todos os tecidos apresentam uma elevada carga viral (Saliki & Dubovi, 2004).

4.6 Abordagens de controlo do BVDV

Segundo o relatório da Rede Europeia (*European Network*) para o controlo do BVDV, um programa de controlo do BVDV é considerado sistemático quando é orientado para a erradicação do vírus e, por conseguinte, se baseia num esforço organizado para diminuir progressivamente a sua prevalência e incidência. Os programas sistemáticos incluem três elementos centrais: (a) biossegurança no sentido de evitar a introdução/ re-introdução da infecção em efectivos livres; (b) eliminação de animais PI; e (c) vigilância para monitorizar a evolução do programa e detectar eventuais novas infecções. Sempre que, num programa de controlo, faltar um destes três elementos, o programa considera-se não-sistemático. A vacinação, quando é usada no âmbito de um programa sistemático de controlo, é considerada uma medida adicional de biossegurança (Sandvik *et al.*, 2006).

Os programas sistemáticos têm demonstrado ser capazes de reduzir progressivamente o impacto epidemiológico do BVDV e conduzir à erradicação. Por outro lado, este objectivo não tem sido atingido de forma consistente com programas não-sistemáticos (Lindberg *et al.*, 2006).

4.6.1 Programas do tipo “*Test and Cull*”

Os programas do tipo “*Test and Cull*” (testagem e eliminação/abate) baseiam-se nos três princípios da abordagem sistemática, sem recurso à vacinação, e foram implementados com sucesso nos países nórdicos. Nestes países, as prevalências no início dos programas eram de 100%, 40%, 25 a 30% e 1%, respectivamente para as explorações de leite da Dinamarca, Suécia, Noruega e Finlândia (Sandvik, 2004). O sucesso destes programas deveu-se sobretudo à capacidade para informar e envolver os decisores, ao surgimento de

suporte regulamentar e à persistência das entidades envolvidas, nomeadamente as estruturas associativas de produtores (Lindberg *et al.*, 2006).

Contudo, para que um programa de controlo do BVDV seja efectivo tem que ter em conta as diferenças de manejo dos sistemas de carne e de leite. Considerando um cenário ideal nas vacadas de carne, com cerca de 9 meses de gestação e um intervalo de 60 dias para a cobertura, restaria apenas 1 mês para garantir que a infecção persistente por BVDV não fosse perpetuada. Passando a explicar, durante esse mês todos os vitelos recém-nascidos seriam testados e eliminados os positivos para infecção PI, de modo a evitar a transmissão às suas mães e conseqüente geração de novos animais PI. Recorrendo a esta estratégia, em conjugação com as outras duas medidas do controlo sistemático, poderia preconizar-se a erradicação do BVDV da exploração em apenas 1 ano. De facto, a grande desvantagem do manejo dos sistemas de carne, comparativamente aos sistemas de leite, é o grande impacto económico que tem a introdução dum animal infectado pelo BVDV numa população susceptível. Não é raro identificar uma grande proporção de vitelos infectados, resultado da exposição de toda a vacada no momento mais crítico, que é o primeiro terço da gestação. Já nas vacarias de leite só vamos encontrar, em qualquer momento, aproximadamente 30% da exploração nessa fase da gestação. Pelo que, o impacto da introdução dum animal infectado pelo BVDV é muito menor. Mas o principal motivo relaciona-se com o desmame, que nas vacas de leite é feito logo à nascença, ao passo que nas vacas de carne é feito muito mais tarde, levando a que os vitelos co-habitem com as suas mães, que entretanto ficam novamente gestantes, e assim são facilmente infectadas caso algum desses vitelos seja PI (Brock, 2004).

No que diz respeito à biossegurança, é crucial que sejam cumpridos os seguintes procedimentos, entre outros (Brock, 2004):

1. Período de quarentena: os animais adquiridos são mantidos isolados da população residente, durante cerca de 30 dias, para evitar a exposição dos anteriores a infecção aguda, caso exista. Se forem compradas fêmeas gestantes, então as futuras crias devem ser também encaradas como uma nova aquisição.
2. Testagens dos animais para averiguar se são PI ou não, inclusive dos vitelos recém-nascidos. Apesar dos testes de despiste partilharem duma sensibilidade e especificidade comuns, nem sempre o resultado é assim tão linear, por isso, é necessária uma constante monitorização.
3. Medidas de higiene fito-sanitárias e médico-veterinárias.
4. Medidas de controlo dos embriões e do semén, que passam não só pela testagem, mas também pelo estatuto do local de proviniência.
5. Limitação do contacto com a fauna silvestre.

4.6.2 Programas do tipo “*Test and Cull*”, com vacinação estratégica

Foi implementado no norte da Alemanha (Saxónia) um programa de controlo sistemático com recurso à vacinação (Moennig *et al.*, 2005). Após uma fase inicial de controlo sem vacinação, verificou-se um retrocesso importante no plano devido ao aparecimento de re-infecções em explorações livres. Considerou-se que, na base deste problema, estiveram as elevadas prevalências de BVDV na região (50 a 100% das explorações) associadas a uma densidade animal muito elevada (até 150 bovinos/Km²). A vacinação foi aconselhada a partir de 1992 como medida adicional para as explorações livres de PI.

A vacinação sistemática de todas as vacas é, pois, uma forma de prevenir a re-infecção accidental e o nascimento duma nova geração de animais PI, nas explorações já negativas para animais PI, mas também naquelas que estão em vias de eliminar os animais PI, já que previne que as vacas gestantes que não são PI contraíam a infecção e passem aos fetos, evitando que esses nasçam PI (Moennig *et al.*, 2005). Adicionalmente, é interessante, do ponto de vista produtivo, que a vacinação confira protecção contra a imunossupressão, sintomas agudos de BVD e outras perdas reprodutivas associadas ao vírus.

Quando se pretende vacinar contra o BVDV, numa perspectiva reprodutiva, é preciso atender à segurança, eficácia e indução de imunidade cruzada entre os genótipos BVDV-1 e BVDV-2 da vacina, bem como, ao protocolo mais adequado. As vacinas inactivadas são garantidamente mais seguras que as vacinas atenuadas, como será explicado no capítulo “Estudos de segurança”. A eficácia prende-se, sobretudo, com a capacidade de induzir uma forte protecção fetal (bibliografia Pfizer Saúde Animal). Ainda que, tradicionalmente as vacinas atenuadas sejam apontadas como aquelas que induzem uma maior protecção fetal, já que activam de forma consistente e duradoura as respostas imunes humorais e celulares, existem estudos que demonstram taxas de protecção na ordem dos 25% a 100% para vacinas inactivadas (Brownlie, Clarke & Hooper, 1995) e valores entre os 58% e os 88%, no caso das vacinas atenuadas (Cortese *et al.*, 1998). Os protocolos de vacinação para vacas em idade reprodutiva devem ser desenhados primariamente para prevenir a infecção fetal, que é mais difícil de atingir que a prevenção da doença clínica. Por isso, deve ser induzida uma forte imunidade antes da vaca ser inseminada/coberta. Se o produtor tende a usar protocolos de vacinação anual, então a vacina ideal deverá conferir protecção durante 12 meses (bibliografia Pfizer Saúde Animal).

Em Portugal, a forma de controlo mais frequente é a abordagem não sistemática, já que normalmente a vacinação contra o BVDV é praticada com vista ao controlo das perdas reprodutivas, sem visar a erradicação e, habitualmente, é iniciativa individual dos produtores e respectivos médicos veterinários.

Contudo, são inúmeros os factores que contribuem para a implementação e sucesso dum determinado programa:

A. Reconhecimento do problema e justificação económica

Devido à natureza complexa das infecções pelo BVDV tem sido difícil determinar qual o seu real impacto económico, a nível das explorações.

O principal impacto da infecção pelo BVDV nas vacarias de leite é, sem dúvida, a redução na produção de leite, na sequência das perdas reprodutivas. Dum modo geral, as principais perdas reconhecidas são:

- Produção de menos 8.500 litros de leite por cada 40 vacas (Fourichon, Beaudeau, Bareille & Seegers, 2005). Isto resulta do aumento da incidência de mamites (cerca de 7%) (Houe, 2003) e de retenções placentárias (Fourichon *et al.*, 2005), bem como, do aumento do intervalo entre partos, devido a morte embionária ou aborto, que na prática se traduz pelo retorno ao cio (mais de 2% das vacas retornam ao cio após a primeira inseminação) (Fourichon *et al.*, 2005). Por outro lado, o lucro das explorações pode diminuir 3 a 4% se a primeira inseminação, em média, ultrapassar os 70 dias pós-parto (Sørensen & Østergaard, 2003); quantificando por vaca, sabe-se que cada animal que não está gestante prejudica o retorno da vacaria em 2,30 euros por dia (Groenendaal, Galligan & Mulder, 2004).
- Aumento da mortalidade dos vitelos, estando aqui englobados os animais que morrem antes dos 2 anos de idade (vitelos PI e vitelos com DRB), bem como os custos inerentes ao tratamento dos mesmos (Fourichon *et al.*, 2005).
- Redução do preço do leite devido ao aumento da contagem de células somáticas (acima das 2.700 células/ml leite) (Houe, 2003).

Traduzindo em custos, estimaram-se estas perdas em decréscimos de 10,7 a 19 euros por 1000 litros de leite (Fourichon *et al.*, 2005). Já em casos de surtos os custos podem ascender até aos 96 euros por vaca, por ano, atingindo o pico de 314 euros em poucos meses (Gunn *et al.*, 2004).

À semelhança do que ocorre nas vacarias de leite, também nas vacadas de carne são as perdas reprodutivas e a imunossupressão que estão na base dos prejuízos mais significativos. Os resultados apresentados descrevem o impacto económico do vírus a longo prazo, considerando os efeitos acumulados ao longo de 10 anos (Gunn *et al.*, 2004):

- A incidência da infecção aumenta grandemente durante os primeiros três anos, para depois decrescer gradualmente.
- A probabilidade de, ao fim de 9 anos, existir um ou mais PI na exploração é de 29%. Esta probabilidade é extremamente elevada e reflecte a capacidade do vírus recircular na exploração por infecção aguda de novos animais, quer através de animais PI que vão nascendo, quer através de animais adquiridos que não são submetidos a quarentena.
- As perdas podem atingir o valor máximo de 100 euros por vaca, no segundo ano.


- Em média, perde-se 58 euros por vaca, por ano.

B. Meios de diagnóstico padronizados e a um custo razoável

Dado os encargos inerentes às medidas de controlo duma doença infecciosa como a BVD e, face à situação económica precária da maioria das explorações, é fundamental que seja previsto o retorno dessas medidas.



Fazendo uma estimativa dos custos inerentes à identificação dos animais PI duma exploração com, por exemplo, 200 animais:

- Nas vacarias de leite, teríamos


se +

Teste	1.º RT-PCR tanque leite	2.º ELISA-Ag sangue	
Preço unitário ²	≈ 37 €	≈ 7.70 €	
Custo para este caso	37 €	7.70 € x 200 = 1540 €	≈ 1577 €

- Nas vacadas de carne, os custos rondariam

 se +  se +

Teste	1.º ELISA-Ac soro	2.º PCR <i>pool</i> 20 sangues ³	3.º ELISA-Ag sangue	
Preço unitário	≈ 5.40 €	≈ 37 €	≈ 7.70 €	
Custo para este caso	5.40 € x 20 (vitelos sentinela ⁴) = 108 €	37 € x 10 <i>pools</i> = 370 €	7.70 € x 6 <i>pools</i> ⁵ x 20 sangues = 924 €	≈ 1500 €

Ou seja, poderíamos falar dum custo de aproximadamente 8 euros, por vaca, para identificar os animais PI da exploração. Mas falta ainda contabilizar as perdas resultantes do abate desses animais, bem como da monitorização constante durante os próximos anos até deixarem de ser detectados animais PI, e da vacinação para garantir a não re-infecção. À partida, o retorno seria positivo, dados os valores de perdas apontados de 96 euros, por vaca de leite, por ano e de 58 euros, por vaca de carne, por ano. Contudo, esta estratégia supõe um grande investimento inicial, que é difícil de explicar ao produtor. Por outro lado, os resultados só são visíveis ao fim de alguns anos. Mas se o aumento das taxas de fertilidade é fácil de constatar, mostrar que houve retorno económico pode ser uma utopia, porque supõe o registo acurado de todas as perdas associadas ao BVDV e de todos os *inputs* para o seu controlo (Brock, 2004).

Outra grande dificuldade prende-se com o facto dos testes não estarem padronizados, nomeadamente, os testes ELISA-Ac anti-BVDV, com laboratórios a pesquisarem os anticorpos produzidos contra a proteína NS3 ou p80, outros a pesquisarem os anticorpos produzidos contra a glicoproteína E2 ou gp55 e, outros ainda, a pesquisarem os anticorpos

² Estimativa do valor, com base nos valores do Laboratório Analítica Veterinária.

³ A dimensão do *pool* depende da sensibilidade do teste a ser usado pelo laboratório escolhido.

⁴ Considerando que o grupo sentinela representa 10% da população.

⁵ Imaginando, por exemplo, que só 6 *pools* davam positivo.

totais com *cut off* (limites de detecção) diferentes. Apesar dos anticorpos anti-NS3 e anti-E2 serem ambos anticorpos neutralizantes, normalmente os anticorpos anti-NS3 não são produzidos na sequência da vacinação com vacinas inactivadas, ao contrário dos anticorpos anti-E2 que surgem tanto após a infecção, como após vacinação, seja com vacinas atenuadas, seja com vacinas inactivadas. Por isso, poderíamos dizer que os testes ELISA-Ac que detectam os anticorpos anti-NS3 são uma espécie de marcador da infecção, dado que na Europa não é permitida a vacinação com vacinas atenuadas. Mas estudos recentes apontam que a vacinação sistemática leva a que comecem a aparecer, nos testes, títulos sucessivamente maiores dos anticorpos anti-NS3. Ainda assim, num desses estudos conclui-se que os kits ELISA-Ac anti-NS3 (“Ceditest”, “Pourquier”, “Serelisa”, “Cypress”, “Bio-X” e “Ingezim”) detectaram anticorpos produzidos contra as estirpes vacinais, 21 dias após a conclusão da vacinação, na seguinte ordem de frequência: “Vacina A” > “Vacina B” > “PregSure BVD”. Ou seja, de todas as vacinas testadas, a PregSure BVD é aquela que induz os menores títulos de anticorpos (na maioria, títulos zero) (bibliografia Pfizer Saúde Animal).

C. Apoio aos produtores

O apoio à prevenção e controlo desta doença tem que partir do médico veterinário assistente, que deve mostrar ao produtor a importância do problema e os benefícios inerentes ao seu controlo, quer em termos de fertilidade, quer em termos de rentabilidade. Para isso, o médico veterinário deve estar familiarizado com os meios de diagnóstico disponíveis e adequá-los a cada exploração (Brock, 2004).

Dado que o sucesso depende fundamentalmente da percepção e envolvimento do produtor, é fundamental uma educação e alerta constantes acerca deste assunto, por parte do clínico. Contudo, a ausência dum apoio financeiro, dado que esta doença não é uma doença da lista A da OIE, tem condicionado a adesão dos produtores a qualquer tipo de controlo.

Idealmente, o apoio financeiro deveria vir de todos os segmentos de produção porque, se ao nível das vacarias e vacadas as principais perdas são reprodutivas, ao nível das engordas essas perdas resultam da DRB. Tome-se o exemplo dos EUA: abatem anualmente cerca de 30 a 35 milhões de bovinos; se instituíssem uma taxa adicional de mais 1 dólar (US\$) por cada abate, conseguiram arrecadar fundos suficientes para cobrir as despesas com o diagnóstico de BVDV, durante 4 anos; neste caso, seria o segmento das engordas a custear os testes, sendo o segmento da reprodução (vacarias e vacadas) responsável pela instituição das medidas dos programas de controlo (recolha de amostras, identificação e eliminação dos animais PI) (Brock, 2004).

Em conclusão, é fundamental uma abordagem integrada que contasse com o apoio do Governo, não só em termos de subsídios, como em termos legislativos, prevendo medidas

para a certificação das explorações livres de BVDV, bem como medidas de sanção e restrição na comercialização para as explorações não livres de BVDV.

D. Sistema de rastreabilidade nacional

No enquadramento das medidas necessárias poderia estar uma adaptação do actual PISA (Programa Informático de Saúde Animal), de forma a contemplar um novo estatuto da exploração: indemne ou não indemne para BVDV. Por sua vez, é urgente o cruzamento de dados entre o PISA e o SNIRB (Sistema Nacional de Identificação e Registo de Bovinos).

Dado que os animais PI só resultam da infecção *in utero*, torna-se fácil identificar a vacaria/vacada de origem desse vitelo. Isto é extremamente importante face às dificuldades em diagnosticar animais PI de forma rotineira, não só pelo maneio, mas sobretudo pelo investimento, já que assim não precisamos de testar as explorações de origem e conseguimos até identificar as mães desses animais (Brock, 2004).

Mesmo que não exista um sistema de rastreabilidade nacional, sempre que o médico veterinário identifica uma exploração com animais PI deve notificar todas pessoas envolvidas (proprietário da exploração e clínico assistente da exploração), para garantir que o problema é reconhecido e são tomadas as devidas medidas de prevenção e controlo.

5. SOLUÇÃO DA PFIZER PARA O CONTROLO DO BVDV: Vacina PregSure® BVD

5.1 Resumo das Características do Medicamento (RCM) Imunológico

DENOMINAÇÃO COMERCIAL

PregSure® BVD

Vacina inactivada contra o vírus BVD, em bovinos.

COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Quantidade por dose de 2 ml

Substância Activa:

Vírus inactivado da BVD (Diarreia Viral Bovina), estirpe citopática 5960, para induzir um título de sero-neutralização médio em cobaios no mínimo de $5.6\log_2$.

Adjuvante:

Procision-A®: 0.164 ml/dose de vacina

Composição do Procision-A™ (por ml)

Quil A: 3.05 mg

Colesterol: 3.05 mg

Base de Amphigen: 0.076 ml

Drakeol 5 (parafina líquida): 0.228 ml

Excipientes:

Tiomersal: 0.18 mg

FORMA FARMACÊUTICA

Emulsão injectável.

PROPRIEDADES IMUNOLÓGICAS

Para estimular a imunidade activa contra o vírus da Diarreia Viral Bovina (BVDV) em vacas e novilhas. Classificação ATC Vet: QI02AA01. A vacina tem uma capacidade alargada para induzir sero-neutralização cruzada contra várias estirpes europeias actuais de BVDV tipo 1, avaliada por neutralização viral *in vitro*. Também está demonstrada sero-neutralização cruzada, em menor grau, contra estirpes de BVDV tipo 2.

INFORMAÇÕES CLÍNICAS

Espécies alvo

Bovinos em idade de reprodução (vacas e novilhas)

Indicações terapêuticas

Para imunização activa de bovinos fêmeas para prevenir a infecção transplacentária por BVDV tipo 1 e o nascimento de vitelos persistentemente infectados por BVDV tipo 1. Não foi demonstrada eficácia clínica para estirpes de BVDV tipo 2.

Início de imunidade: a conclusão do programa de primovacinação até, pelo menos, 14 dias antes da cobertura ou inseminação garante protecção durante o período de risco de infecção transplacentária.

Duração de imunidade: 12 meses.

Posologia e modo de administração

Agitar o frasco e administrar assepticamente a novilhas e vacas, por via subcutânea, a dose de 2ml.

Programa de vacinação:

Primovacinação: Administrar por via subcutânea duas doses de 2ml com um intervalo de 3 semanas entre cada uma. Para se obter a protecção fetal desde o primeiro dia de concepção, o programa de vacinação deve estar completado pelo menos 14 dias antes da cobertura ou da inseminação.

Revacinação: A revacinação com uma só dose, 12 meses após a primovacinação, demonstrou estimular uma resposta imune similar à obtida na primovacinação.

(versão integral no **Anexo 8**)

5.2 Relação entre o modo de acção e o sistema adjuvante: Procision-A™

A prevenção da infecção transplacentária e o consequente nascimento de vitelos PI é o principal objectivo da vacinação das vacas adultas contra o BVDV. A protecção fetal representa o teste mais difícil quando se pretende demonstrar a eficácia duma vacina contra o BVDV. Para imunizar vacas em reprodução são preferidas as vacinas inactivadas, já que existe o risco do feto contrair infecção aquando da vacinação dessas vacas com vacinas atenuadas, entre outras desvantagens. Portanto, o desafio na produção duma vacina

inactivada passa por conseguir que a mesma seja capaz de induzir uma resposta imunitária robusta, à semelhança do que fazem as vacinas atenuadas (porque têm naturalmente um maior título do antigénio BVDV) e, ao mesmo tempo, seja capaz de proteger eficazmente o feto em desenvolvimento. Daí que a Pfizer tenha apostado, nos últimos anos, na pesquisa de novos métodos que aumentem o potencial imunogénico das vacinas inactivadas contra o BVDV (bibliografia Pfizer Saúde Animal).

O sistema adjuvante Procision-A foi desenhado de modo a apresentar as importantes glicoproteínas E1 e E2 na superfície das partículas do antigénio BVDV, da forma mais eficiente possível ao sistema imunitário (bibliografia Pfizer Saúde Animal).

5.2.1 O papel dos adjuvantes das vacinas

Os adjuvantes podem ser usados para potenciar a resposta aos antigénios vacinais, de várias formas. A forma mais importante do conseguir é por aumento da imunogenicidade dos antigénios enfraquecidos ou mortos (característicos das vacinas inactivadas), mas também por aumento da velocidade e duração da resposta imunitária e, ainda, por modulação do tipo de resposta imunitária (por exemplo, a imunidade mediada por células *versus* a resposta imunitária simples levada a cabo pelos anticorpos). Por outras palavras, um adjuvante efectivo é aquele que fará com que o antigénio duma vacina inactivada se comporte como um antigénio duma vacina atenuada (bibliografia Pfizer Saúde Animal).

Os mecanismos de acção dos adjuvantes são ainda pouco claros. Mas verifica-se que os adjuvantes aumentam efectivamente a quantidade de células do sistema imunitário, tais como as APC ao nível do local de vacinação. Este aumento é atingido, sobretudo, através do mecanismo da inflamação. De facto, ao mesmo tempo que induzem uma ligeira reacção inflamatória, os adjuvantes exercem também, provavelmente, efeitos directos sobre a actividade das células imunitárias e sobre outros componentes do sistema imunitário (bibliografia Pfizer Saúde Animal).

5.2.2 Os componentes do sistema adjuvante Procision-A™

O sistema adjuvante Procision-A é constituído pelo Quil A, colesterol e Amphigen. Estes componentes interactivam de modo a ligarem-se à glicoproteína E2, apresentando-a às células APC. Adicionalmente, o conjunto é submetido a uma forte cisão e compressão para maximizar a superfície de exposição dos antigénios (bibliografia Pfizer Saúde Animal).

5.2.2.1 Quil A

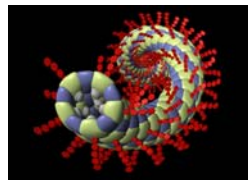
O primeiro componente do adjuvante Procision-A é o Quil A, que é uma forma altamente refinada duma saponina com origem vegetal. Relativamente à estrutura química, o Quil A apresenta três áreas distintas em termos de polaridade:

1. Uma área terminal lipofílica/hidrofóbica (a cinzento na **Figura 11**);

2. Um núcleo hidrofóbico, constituído por ácido quilaico (a verde na **Figura 11**);
3. Inúmeras unidades hidrofílicas, constituídas por carboidratos (a vermelho na **Figura 11**). Estas unidades são extremamente imunogénicas, estimulando a fagocitose pelas células imunitárias.

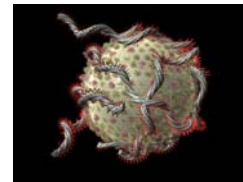
Dum modo geral, toda a estrutura do Quil A contribui para que induza, simultaneamente, a imunidade mediada por células e a imunidade humoral.

Figura 11: Complexo Quil A-colesterol



Fonte: Pfizer

Figura 12: Nanocomplexo Quil A-colesterol-antigénio



Fonte: Pfizer

5.2.2.2 Colesterol

O segundo componente do adjuvante é o colesterol, um lípido bipolar (com uma parte hidrofílica e outra hidrofóbica) com origem animal. A ligação do colesterol ao Quil A elimina alguns dos seus efeitos indesejáveis deste último (actividade hemolítica e antiviral), sem comprometer a sua capacidade de imuno-estimulação. O Quil A tem uma grande afinidade para o colesterol devido à grande semelhança do seu núcleo hidrofóbico, que em conjunto com as unidades hidrofílicas, permite o encaixe das moléculas de colesterol (a azul na **Figura 11**). As múltiplas estruturas helicoidais resultantes têm também a capacidade de formar poros na membrana das células, o que facilita a entrada do antigénio nas células imunitárias.

5.2.2.3 Antigénio

Os complexos helicoidais de Quil A-colesterol ligam-se às glicoproteínas E1 e E2 expostas no envelope dos vírus mortos, que são os antígenos (**Figura 12**). Pensa-se que esta ligação ocorre por interações hidrofóbicas. Cria-se uma associação tão estreita que, quando as células imunitárias são atraídas pelos complexos Quil A-colesterol acabam por envolver também o antigénio. É esta forma de apresentação e distribuição do antigénio, baseada no aumento da imunogenicidade do vírus morto, que distingue o Procision-A dos outros sistemas adjuvantes.

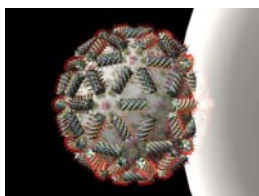
5.2.2.4 Amphigen

A imunogenicidade dos nanocomplexos de Quil A-colesterol-antigénio é ainda potenciada pela adição do Amphigen (**Figura 13**). O Amphigen tem as vantagens dum adjuvante oleoso (nomeadamente, a capacidade de estimular uma resposta imunitária prolongada), mas contrariamente aos adjuvantes oleosos minimiza as reacções adversas no local da injeção,

tais como a formação de abscessos e granulomas. Isto deve-se à constituição única do Amphigen:

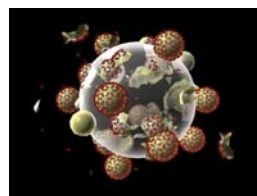
- **Fosfolípido derivado da lecitina.** A lecitina apresenta uma configuração estereoquímica que mimetiza as células bovinas. Ou seja, a lecitina faz com que o Amphigen pareça uma substância natural do organismo, tornando-o mais acessível às células imunitárias. Daí a resposta imunitária prolongada.
- **Surfactante glicolípido.** Este óleo extremamente refinado confere baixa viscosidade ao Amphigen, o que explica a minimização das reacções adversas no local da injeção.

Figura 13: Nanocomplexo adsorvido à superfície duma microgota de Amphigen (a branco)



Fonte: Pfizer

Figura 14: Microgota de Amphigen com vários nanocomplexos na sua superfície



Fonte: Pfizer

5.2.2.5 Elevada força de cisão-compressão

A etapa final da produção do Procion-A consiste em submeter o preparado constituído por Quil A-colesterol-antigénio-Amphigen a uma elevada força de cisão-compressão (**Figura 14**). Este processo tem dois objectivos:

1. Criar uma mistura uniforme e estável de microgotas de Amphigen, às quais se ligam os inúmeros nanocomplexos de Quil A-colesterol-antigénio;
2. Garantir que as partículas virais são extensamente cobertas pelo adjuvante, de modo a garantir uma imunoestimulação máxima.

5.2.3 Resposta imunitária à vacinação com PregSure® BVD

A resposta imunitária, que se segue à vacinação com a vacina PregSure® BVD, pode ser representada pelo seguinte esquema (da **Figura 15** à **Figura 19**) (bibliografia Pfizer Saúde Animal):

Figura 15: Captura dos nanocomplexos pelas APC



Fonte: Pfizer

Legenda: Após a vacinação, as APC, como as células dendríticas (bastante abundantes no tecido subcutâneo), são atraídas pelas unidades imunoestimulantes de carboidratos (a vermelho), que se projectam a partir dos nanocomplexos de Quil A-colesterol-antigénio. Essas APC captam os nanocomplexos e migram até aos linfonodos. Nos linfonodos, processam os antigénios BVDV dos

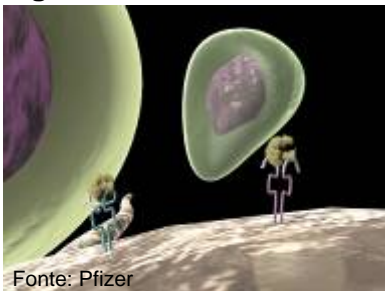
nanocomplexos, para depois os apresentarem aos linfócitos T.

Figura 16: Apresentação dos antígenos pelas APC

Legenda: Os antígenos BVDV (partículas esverdeadas) vão ser apresentados à superfície das células APC (em baixo, a creme) ligados aos receptores MHC I (Complexo Maior de Histocompatibilidade I) (à esquerda, a azul) e aos receptores MHC II (à direita, a rosa), estimulando a imunidade mediada por células e a imunidade humoral, respectivamente, através das células T-helper (Th).



Figura 17: Imunidade mediada por células



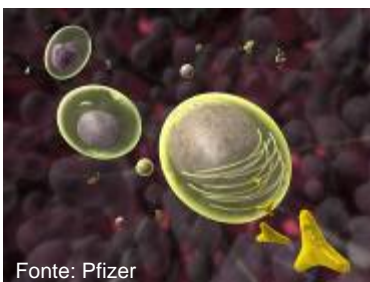
Legenda: Apresentação do antígeno BVDV via receptores MHC I. Esta via estimula a imunidade mediada por células (mediante as células Th1), ou seja, o antígeno é apresentado a linfócitos T-killer. Estes respondem destruindo as células infectadas.

Figura 18: Imunidade humoral

Legenda: Apresentação do antígeno BVDV via receptores MHC II. Esta via estimula a imunidade humoral, ou seja, o antígeno é apresentado a linfócitos Th2. Estes dão instruções aos linfócitos B, para que produzam anticorpos neutralizantes (em cima, as estruturas em forma de Y), e libertam citocinas (à esquerda, as bolinhas azuis) que vão activar mais linfócitos T-killer (à esquerda, ligados ao MHC I).



Figura 19: Antígenos livres estimulam linfócitos B



Legenda: Alguns antígenos BVDV livres (não acoplados aos nanocomplexos) são também transportados até aos linfonodos. A esse nível vão estimular directamente os linfócitos B (célula à esquerda, mais pequena), que se dividem e dão origem aos linfócitos B memória (célula central) e aos plasmócitos (célula à direita, maior). Mas os linfócitos B também podem ser estimulados pelos linfócitos Th2, entretanto activados. Os plasmócitos produzem

os anticorpos neutralizantes (à direita, as estruturas em forma de Y) e os linfócitos B memória permitem uma imunidade prolongada.

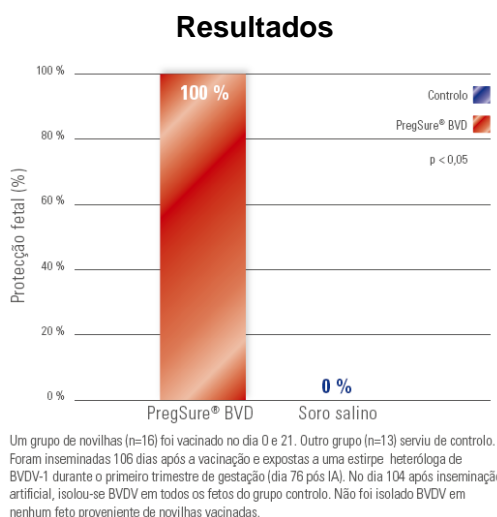
5.3 Estudos de eficácia

De seguida, apresentam-se alguns estudos de eficácia realizados no decurso do desenvolvimento da vacina PregSure® BVD (adiante designada de PregSure), com vista à obtenção da AIM como medicamento imunológico.

5.3.1 Estudo relativo à protecção fetal

Este estudo teve como objectivo avaliar a eficácia da PregSure na prevenção da infecção fetal por exposição a uma estirpe de BVDV de tipo 1, 6 meses após a vacinação, partindo do pressuposto que a vacinação deve estimular a imunidade da vaca ao ponto de impedir a infecção do feto pelo BVDV, durante a gestação.

A infecção experimental pelo BVDV foi realizada durante o primeiro trimestre da gestação, porque: a eficácia só pode ser avaliada em vacas gestantes; e o desenvolvimento de fetos PI ocorre quando o BVDV atravessa a placenta durante o primeiro trimestre da gestação.



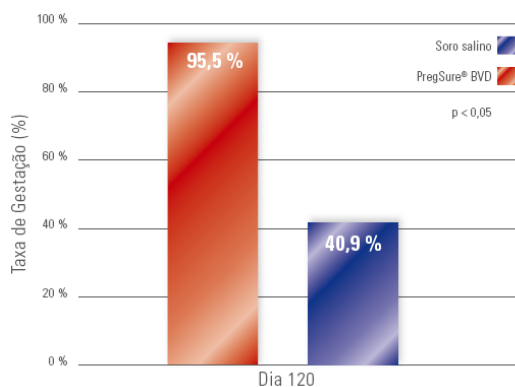
A PregSure demonstrou conferir *100% de eficácia* na protecção fetal (zero perdas embrionárias, abortos e vitelos PI) durante o primeiro trimestre da gestação, após exposição intranasal com uma estirpe heteróloga de BVDV de tipo 1, aos 6 meses após a vacinação.

(Estudo da Pfizer 9131C-03-00-176, literatura de lançamento da vacina PregSure)

5.3.2 Estudo relativo às perdas de fertilidade

As infecções pelo BVDV causam graves perdas reprodutivas, tais como: aumento do risco de morte embrionária e fetal; redução das taxas de concepção e manutenção da gestação; e redução da *performance* reprodutiva. Assim, o objectivo deste estudo foi avaliar a capacidade da PregSure na prevenção dessas perdas de fertilidade/reprodutivas, em novilhas expostas precocemente ao BVDV.

Resultados



Um grupo de novilhas (n=22) foi vacinado do dia 0 e 21. Um outro grupo (n=22) serviu de grupo controlo. Foram inseminadas 23 dias mais tarde e expostas posteriormente a 2 estirpes heterólogas aos 48 e 51 dias (4 e 7 dias após IA). Foi calculada a taxa de gestação 76 dias após IA.

Conclusões

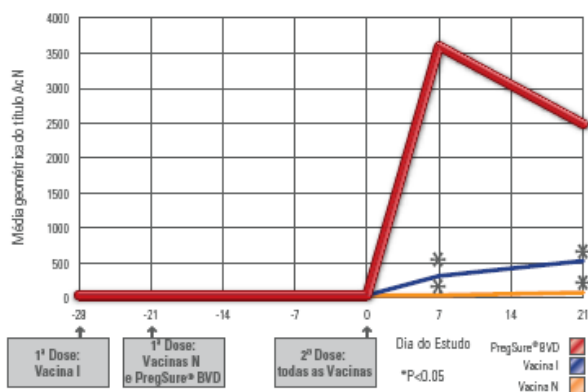
A infecção pelo BVDV próximo do momento da inseminação reduz significativamente as taxas de concepção e manutenção da gestação, mas as mesmas foram extraordinariamente aumentadas após a vacinação com PregSure BVD. Isso traduz-se, essencialmente, na redução do número de mortes embrionárias que, na prática, se manifesta por uma redução dos retornos ao cio e, por conseguinte, uma diminuição do intervalo entre partos.

(Estudo da Pfizer 9131C-60-02-219, literatura de lançamento da vacina PregSure)

5.3.3 Estudo relativo à força e rapidez da protecção

Para uma protecção eficaz é fundamental que a vacina induza rapidamente elevados títulos de anticorpos, pelo que neste estudo o objectivo foi a comparação das respostas serológicas após a vacinação com a PregSure BVD e outras duas vacinas (Harmeyer, Antonis, Brusckhe, Salt & Brusckhe, 2004) (literatura de lançamento da vacina PregSure).

Resultados



Grupos com animais entre os 3 e os 7 meses de idade foram vacinados com PregSure BVD, Vacina I ou Vacina N, de acordo com as indicações. Foi medido o título de anticorpos neutralizantes (AcN) contra uma estirpe heteróloga de BVDV tipo 1.

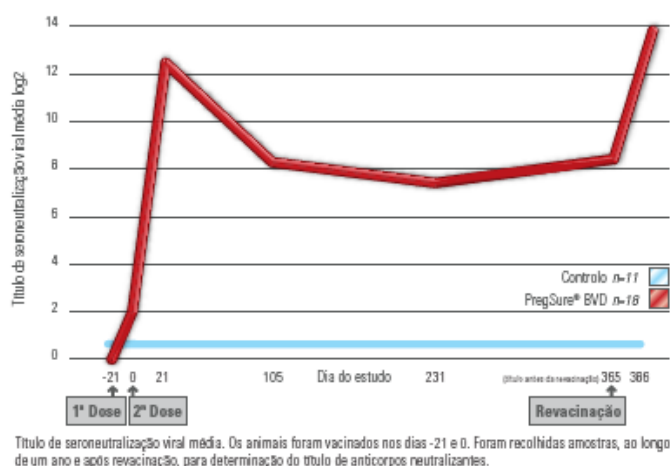
Conclusões

A PregSure induziu um título de anticorpos neutralizantes incomparavelmente superior, logo aos 7 dias após a primovacinação. Logo, a PregSure oferece a protecção mais forte, em menos tempo.

5.3.4 Estudo relativo à duração da protecção

O objectivo deste estudo foi avaliar a resposta serológica de vacas de leite a uma revacinação constituída por única administração da PregSure, 12 meses após a primovacinação.

Resultados



Conclusões

Revacinar com uma única dose de PregSure 12 meses após a primovacinação estimula uma fortíssima resposta imunitária de memória, com produção de títulos de anticorpos superiores aos produzidos após a primovacinação.

(Estudo da Pfizer 9131C-50-01-182, literatura de lançamento da vacina PregSure)

5.3.5 Estudo de imunidade cruzada

Têm sido levantadas inúmeras questões quanto à capacidade das estirpes vacinais conseguirem estimular imunidade cruzada contra estirpes heterólogas de campo. Existem grandes diferenças antigénicas entre os genótipos 1 e 2, e dentro do próprio genótipo. Mas diversas estirpes de BVDV partilham os mesmos epítomos ao nível das principais glicoproteínas do envelope. Por isso, os vírus são capazes de estimular a produção de anticorpos com imunidade cruzada (ou seja, anticorpos que apesar de específicos duma determinada estirpe conseguem bloquear outras estirpes virais) (bibliografia Pfizer Saúde Animal).

Portanto, neste estudo procurou-se determinar a capacidade da PregSure em induzir imunidade cruzada contra uma série de estirpes de BVDV, e concluiu-se que os animais vacinados com PregSure apresentam elevados títulos de anticorpos neutralizantes contra uma grande variedade de estirpes europeias de BVDV de tipo 1 e um menor número de estirpes de BVDV de tipo 2, demonstrando a importância do uso desta vacina no contexto epidemiológico europeu (bibliografia Pfizer Saúde Animal).

5.4 Estudos de segurança

Convencionalmente, as vacinas atenuadas têm sido associadas a diversas reacções adversas, tais como: (a) infecção transitória dos ovários e, por conseguinte, redução da taxa de fertilidade; (b) infecção transplacentária, que pode dar origem a fetos PI ou a qualquer outro distúrbio reprodutivo citado; (c) imunossupressão e doença aguda; (d) recombinação da estirpe vacinal com a estirpe residente e indução de DM nos animais PI. Por isso, as vacinas inactivadas são consideradas mais seguras. Contudo, a sua eficácia pode ser menor. Mas esse não é o caso da PregSure, como podemos constatar dos estudos de eficácia atrás citados.

Durante o desenvolvimento da vacina PregSure foram feitos vários estudos de segurança, necessários para a AIM: Avaliação da segurança antes da inseminação/cobrição; Avaliação da segurança durante todos os trimestres da gestação; Avaliação da segurança no campo (vacas de leite *versus* vacas de carne). Em todos os estudos foram medidos os seguintes parâmetros: temperatura rectal; reacções adversas no local da injeção (escala de 0-3; 0=sem lesão, 3=grande lesão); reacções sistémicas adversas; efeitos na concepção, gestação e nos vitelos; e efeitos na produção de leite (bibliografia Pfizer Saúde Animal).

Resultados

Não foram observadas reacções sistémicas.

Não foram registados efeitos adversos sobre a concepção/gestação/vitelos. Houve uma ligeira elevação das temperaturas rectais. As reacções adversas típicas (tumefacção), no local da injeção, resolveram-se em 2 a 3 semanas. Verificou-se uma ligeira redução na produção de leite, logo após a vacinação.

Conclusões

É seguro usar a PregSure em vacas de leite e de carne:

- Antes da inseminação/cobrição, durante toda a gestação e durante toda a lactação
- Vacinação de todo o efectivo
- Em qualquer altura do ano
- Todas as raças (puras ou cruzadas)

5.5 Principais atributos da PregSure® BVD

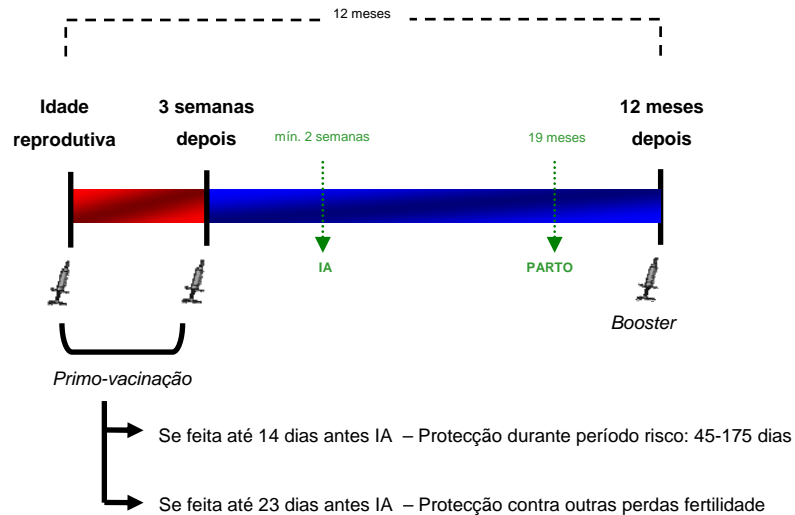
Em resumo, as principais características da vacina PregSure são:

1. **Previne a infecção fetal** pelo BVDV de tipo 1 (demonstrou ser **100% efectiva**).

Assim evita:

- Infecção fetal e o **desenvolvimento de vitelos PI**.
2. Previne a **redução da taxa de fertilidade e da performance reprodutiva** associada ao BVDV.
 3. Induz uma **resposta imunitária muito forte e duradoura**:
 - 2 semanas após a primovacinação o vitelo está protegido pelo maior título de anticorpos neutralizantes produzido, comparativamente a outras vacinas equivalentes.
 - Está comprovado serologicamente que esse título de anticorpos neutralizantes se mantém durante **12 meses**. Portanto, o esquema vacinal é muito simples com uma única revacinação anual.

4. Esquema vacinal:



5. A **potência** da vacina é explicada pelo novo sistema adjuvante, de alta tecnologia: **Procision-A**.
6. A sua administração é segura e eficaz em **qualquer fase da gestação e da lactação**.
7. Facilita o maneio da exploração porque permite que todo o efectivo seja vacinado no mesmo dia, duma só vez, rentabilizando os custos em mão-de-obra e em doses vacinais dispendidas.
8. Demonstra imunidade cruzada *in vitro* contra a maioria das estirpes europeias de BVDV tipo 1.
9. Ao contrário das vacinas equivalentes actualmente disponíveis, também consegue induzir alguma protecção contra estirpes do BVDV de tipo 2, embora não esteja demonstrada eficácia clínica para essas estirpes.

6. PLANO DE MARKETING DA VACINA DA “NOVA GERAÇÃO”: PregSure® BVD

Para que o plano de marketing da vacina PregSure® BVD seja percebido são, de seguida, explanadas as várias secções que constituem um plano de marketing (Tabela 3).

Tabela 3: Conteúdos dum plano de marketing

SECÇÃO	DESCRIÇÃO
I. Sumário Executivo	Este é o capítulo mais importante dum plano de marketing. Deve sumarizar, em não mais de 500 palavras toda a apresentação, que será mais detalhada nos capítulos seguintes. O sumário executivo é a primeira coisa a ser lida pelos potenciais investidores e/ou decisores. Por isso, é fundamental que os principais objectivos e pressupostos sejam expostos com clareza, caso contrário, os analistas podem sentir-se desencorajados de rever o plano inteiro. Acima de tudo, dever-se-á ter presente que este capítulo encerra a mensagem mais poderosa e persuasiva de todo o documento.
II. Análise de Mercado	Nesta secção procura-se apresentar o historial mais importante relativamente ao mercado onde a empresa e/ou produto se insere, à própria situação do produto, aos concorrentes, à distribuição e ao macro-ambiente (Kotler, 1994).
III. STP Marketing	É a base do <i>strategic marketing</i> ou <i>target marketing</i> (marketing estratégico), em que são distinguidos os principais segmentos de mercado (Segmentação), identificados aqueles que têm mais valor (Targeting) e desenvolvidos produtos e programas de marketing dirigidos especificamente para cada segmento, que comunicam um dado valor (Positioning) (Kotler, 1994).
IV. Análise SWOT	Com vista a fixar objectivos mais realistas e estratégias eficazes, é importante que os gestores de marketing façam uma análise dos pontos fortes (Strengths), pontos fracos (Weaknesses), oportunidades (Opportunities) e ameaças (Threats) que a/o empresa/produto enfrenta. As <i>strengths</i> e as <i>weaknesses</i> são identificadas a partir do estudo dos factores internos, como por exemplo, a identificação duma excelente rede de serviços (<i>strength</i>), mas um <i>product mix</i> mal dimensionado (<i>weakness</i>). As <i>opportunities</i> e as <i>threats</i> , por outro lado, são factores externos, tais como os novos desenvolvimentos tecnológicos (<i>opportunity</i>), apesar duma modificação da situação internacional (<i>threat</i>) (Thomas, 1991).
V. Key Messages	Resume as principais vantagens competitivas da empresa e/ou produto sobre os seus concorrentes, na sequência do confronto a que é submetida(o) na análise SWOT. As vantagens competitivas podem ser asseguradas de diversas formas: através da INOVAÇÃO de produtos úteis; da originalidade da PUBLICIDADE, das promoções de vendas e das próprias vendas; de uma distribuição eficaz; de uma qualidade superior; ou do baixo preço dos produtos, resultante de uma gestão eficiente do MARKETING MIX. As vantagens competitivas não devem ser efémeras, nem facilmente perceptíveis pelos concorrentes (Thomas, 1991).
VI. Posicionamento	Posicionar é acto de criar uma imagem da empresa ou do produto, neste caso, associada a um grande benefício para o cliente, isto é, do grande valor inerente. É esse valor que fica gravado na memória e leva à conquista da confiança do consumidor. Para isso, temos que identificar os pontos de diferenciação mais persuasivos, que devem ser importantes, únicos e credíveis.

Tabela 2 (continuação)

VII. Objectivos de Marketing	de	Os objectivos de marketing são definidos a partir dos retornos potenciais e em função do <i>MS</i> . Estes objectivos ajudam a equipa a manter o <i>focus</i> nas <i>key messages</i> e posicionamento proposto durante um período de tempo definido <i>à priori</i> , de modo a cumprir o <i>budget</i> estipulado. Estes objectivos são previsões que devem obedecer aos seguintes pressupostos SMART: <i>Specific</i> (os objectivos devem dizer aquilo que se pretende obter), <i>Measurable</i> (têm que ser mensuráveis, para avaliar se estão a ser atingidos ou não), <i>Achievable</i> (são passíveis de ser alcançados?), <i>Realistic</i> (conseguimos realmente atingir os objectivos propostos, com os recursos de que dispomos?), <i>Time</i> (quando é que queremos atingir esses objectivos?).
VIII. Proposta de Preço de venda	de	O preço de venda do produto deve ter em conta: (1º) custo do produto (engloba o custo das matérias-primas, mão-de-obra e qualidade), (2º) preço dos produtos equivalentes, (3º) <i>overhead</i> (outros custos de fabrico, onde estão incluídos os custos de transporte) e (4º) <i>local cost</i> (preço do produto final num dado país, onde estão implicados os custos com a monitorização da qualidade e outros indiferenciados, bem como, o preço dos produtos concorrentes) (bibliografia Pfizer Saúde Animal).
IX. Estratégia de Marketing geral	de	Neste ponto apresentam-se as linhas gerais da abordagem de marketing que se pretende usar, para atingir os objectivos inicialmente propostos (Kotler, 1994).
X. Decisões de Marketing estratégicas	de	A estratégia de marketing geral deve ser decomposta em várias estratégias específicas, dirigidas para cada <i>target market</i> .
XI. Plano de Acção (PDA)		Para todas as acções delineadas tem que ser respondidas as questões: O que vai ser feito? Quando, onde e quem o vai fazer? Como vai ser feito? Quanto vai custar? (Kotler, 1994).
XII. Projecções Financeiras		As projecções financeiras básicas são: Projecções de vendas (<i>Sales Phased Budget</i>), Projecções de investimentos e Projecções de <i>Break-Even</i> (ponto em que o valor das receitas é igual à soma dos custos fixos e variáveis). Estas projecções são a base para o desenvolvimento ou não de determinadas acções do PDA; por outro lado, permitem que o <i>marketing plan</i> seja um processo dinâmico, que pode ser constantemente ajustado face ao desempenho e <i>budget</i> registados até ao momento.
XIII. Controlo		Aqui é indicada a forma como o plano vai ser monitorizado.

Dada a natureza confidencial de algumas informações, não são apresentadas todas as secções, como acima descritas, no Plano de Marketing da vacina PregSure® BVD que a seguir se apresenta.

6.1 Sumário Executivo

O plano de marketing que se segue é relativo a um produto a ser lançado: a vacina PregSure® BVD (adiante designada de PregSure). Esta é uma vacina monovalente, indicada para a protecção transplacentária contra o BVDV e redução das perdas de fertilidade para o mesmo. Os animais-alvo são vacas em idade reprodutiva. Só existem duas vacinas no mercado, mas comparativamente inferiores porque os estudos de eficácia da PregSure demonstram 100% de protecção fetal e 12 meses de duração de imunidade. Pode ter um mercado potencial considerável, dado que a vacinação contra o BVDV é praticada em

grande escala com o objectivo de redução de imunossupressão e não redução de problemas reprodutivos, para além do que as prevalências de infecção por BVDV são muito elevadas. Portanto, é um mercado aliciante e que permite ambicionar a liderança do sector de vacinas para bovinos, já no final do ano de 2008.

6.2 Análise de mercado

Vamos começar por abordar o macro-ambiente, em termos do enquadramento económico e político-legal, a nível nacional. Depois é referida a situação da distribuição, isto é, como é que o produto chega ao cliente final. Por fim, é caracterizada a situação do mercado e da concorrência, para se concluir acerca da viabilidade do lançamento do produto em questão.

A. Situação económica

A trajetória de recuperação da economia portuguesa iniciada em 2005, manteve-se no ano de 2007, tendo sido alcançado um crescimento do Produto Interno Bruto (PIB) de cerca de 1,9%, representando uma evolução face ao valor verificado em 2006 (1,3%) (Banco de Portugal, 2008). Os principais motores do crescimento têm sido essencialmente um grande dinamismo da procura interna, especialmente ao nível do investimento, e um desempenho bastante robusto ao nível das exportações.

As expectativas da economia portuguesa a curto prazo são, não só afectadas por desenvolvimentos adversos no contexto da economia global, como também por manifestas fragilidades estruturais e um fraco crescimento potencial do PIB. Em particular, o crescimento actual do PIB parece estar significativamente condicionado por um abrandamento da actividade económica entre os principais parceiros comerciais, os efeitos persistentes da crise do mercado de crédito nos EUA, a valorização do euro (€) face ao dólar (US\$), e o aumento dos preços dos combustíveis e dos bens alimentares. Deste modo, é de esperar um crescimento real de cerca de 1,5% do PIB, para o ano de 2009 (European Commission, 2008).

De particular importância para o sector pecuário surge o aumento do preço dos cereais, fomentado, não só pela sua utilização como matérias primas para a produção de biodiesel, mas também pela alteração dos hábitos alimentares em países menos desenvolvidos, o que tem vindo a encarecer significativamente os custos de produção. Assim, num contexto de fraco crescimento económico e custos de produção mais elevados, antecipa-se um “arrefecimento” na procura dos produtos da indústria farmacêutica. Isto justifica-se, em grande parte, pelo abandono dos planos profiláticos e metafiláticos, com opção pelo tratamento, quando efectivamente necessário e justificável, face ao valor do animal.

B. Situação político-legal

O fabrico, introdução no mercado e comercialização dos medicamentos veterinários são áreas regulamentadas de forma estreita, pelo que é fundamental conhecer de modo sucinto algumas das principais normas do enquadramento legal.

A AIM é regida pelas disposições legais nacionais (DL n.º 184/97 e DL n.º 245/2000, conforme se trate de medicamentos farmacológicos ou imunológicos) e comunitárias (Regulamento CE n.º 726/2004, que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui uma Agência Europeia de Medicamentos; e a Directiva 2001/82/CE, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos veterinários, alterada pela Directiva 2004/28/CE). As disposições legais nacionais serão em breve consolidadas num só documento legal, cuja publicação se prevê no decorrer de Julho de 2008 e, que transpõe para a ordem jurídica portuguesa as Directivas acima referidas e a Directiva 2006/130/CE, que estabelece os critérios de isenção de receita médico veterinária.

No caso concreto da vacina PregSure, o procedimento adoptado foi o do Reconhecimento Mútuo (RM), segundo o estabelecido pelo DL n.º 245/2000. Este procedimento de RM é usado quando num ou mais Estados-Membros se pretende obter uma AIM dum medicamento veterinário que já obteve AIM noutra Estado-Membro, denominado Estado-Membro de Referência. Todo o procedimento, descrito nas já citadas Directivas e no Código de Boas Práticas para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo Veterinários, envolve a Direcção-Geral de Veterinária (DGV), o Grupo de Coordenação Europeia (CMDV) e a Agência Europeia dos Medicamentos (EMA). Mas existem mais três processos possíveis de “registo”: Procedimento Nacional, Procedimento Descentralizado e Procedimento Centralizado. Independentemente do tipo de “registo”, qualquer processo é constituído por diversos documentos, genericamente divididos em quatro partes (Portaria n.º 900/98):

Parte I – onde constam as Informações administrativas, as Características do medicamento (RCM e os projectos de embalagem, rotulagem e folheto informativo) e os Relatórios dos peritos, que analisem de forma crítica os parâmetros de Qualidade, Segurança, Eficácia e Avaliação do impacto ambiental do medicamento veterinário.

Parte II – Documentação analítica, químico-farmacêutica, relativa aos dados de fabrico do medicamento veterinário.

Parte III – Documentação respeitante à segurança (ensaios e/ou bibliografia).

Parte IV – Documentação respeitante à eficácia.

Relativamente à comercialização, há a destacar o circuito de distribuição do medicamento veterinário (descrito no capítulo “Situação da distribuição”) e a publicidade de medicamentos veterinários. Por exemplo, os medicamentos veterinários, cuja dispensa dependa obrigatoriamente de receita médica, só podem ser anunciados ou publicitados em publicações científicas de natureza médico-veterinária e farmacêutica ou em suportes de informação áudio-visual destinados, exclusivamente, a médicos veterinários e farmacêuticos. Por outro lado, a publicidade deve ser sempre verdadeira e correcta, não podendo conter informações, indicações técnicas ou outras que possam induzir a que a

consulta veterinária seja supérflua, devendo ainda permitir ao destinatário fazer uma ideia correcta do valor terapêutico do medicamento veterinário (DL n.º 184/97).

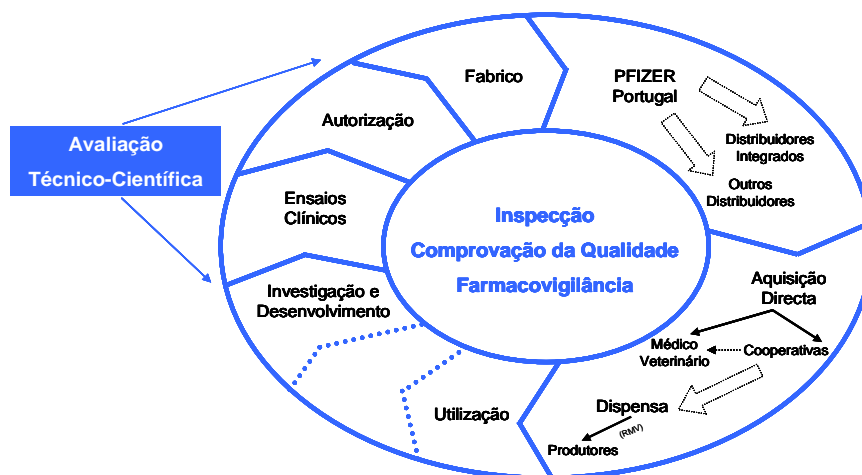
C. Situação da distribuição

A Pfizer Saúde Animal posiciona-se no circuito do medicamento veterinário como distribuidor por grosso, actuando como representante legal e distribuidor dos seus produtos. O grande volume de distribuição dos seus produtos é feito aos Distribuidores Integrados (distribuidores por grosso que aderem à Política Comercial da Pfizer), que por sua vez, são responsáveis por fornecer às Cooperativas Agrícolas e às OPP (Aquisição Directa), cuja dispensa só deve ser feita aos seus associados (produtores), mediante apresentação de receita médico-veterinária (RMV). Apesar da Pfizer poder ceder os seus produtos directamente ao médico veterinário ou a sociedades das quais estes sejam sócios, não tende a fazê-lo por motivos logísticos (DL n.º 184/97).

Os médicos veterinários só podem adquirir medicamentos para utilização nos animais a que prestam assistência, e não para venda directa. Por outro lado, só os médicos veterinários podem administrar medicamentos veterinários imunológicos, ou em condições excepcionais, outra pessoa, desde que devidamente justificado e sob a sua responsabilidade (DL n.º 245/2000).

Os distribuidores por grosso e as entidades legalmente autorizadas no âmbito de aquisição directa, são detentoras de alvará para o exercício da sua actividade e devem cumprir o preceituado legal em vigor, devendo também dar cumprimento às Boas Práticas de Distribuição (Portaria n.º 348/98), quando aplicável.

Figura 20: Circuito do medicamento veterinário da Pfizer Saúde Animal (*Cattle*)

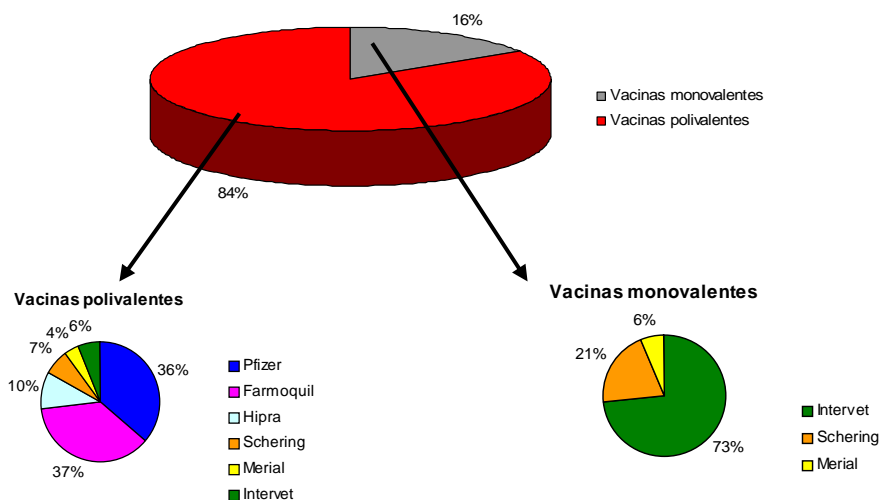


D. Situação do mercado e da concorrência

Neste ponto, temos que avaliar o comportamento do mercado onde a Pregsure se insere – o mercado português de vacinas para bovinos.

Analisando a **Figura 21**, que reflecte as vendas totais de vacinas para bovinos durante o ano de 2007, verificamos que houve um maior volume de vendas de vacinas polivalentes (84%), do que vacinas monovalentes (16%).

Figura 21: Frequência relativa (Fr %) das vendas totais de vacinas para bovinos durante o ano de 2007 (dados estimados pela Pfizer Saúde Animal)



O mercado das vacinas monovalentes é completamente dominado pela Intervet, que com as suas duas vacinas conquistou, em 2007, 73% do total de vendas de vacinas monovalentes para bovinos.

Já o mercado das vacinas polivalentes é liderado, por uma pequena margem, pela Farnocil, com 37% do volume de vendas, contra os 36% da Pfizer. Mas, se distribuirmos as vendas por vacina verificamos que a vacina líder de mercado é a vacina Rispoval 4 (R4), da Pfizer (dados estimados pela Pfizer Saúde Animal).

Estes dados são apoiados pelo já citado estudo da Segalab (Niza-Ribeiro *et al.*, 2005), em que se conclui que cerca de 65,3%, das 112 explorações da região do EDM questionadas, tinham programas vacinais em curso, com predomínio da vacinação polivalente (**Anexo 9**). No entanto, verificou-se também uma tendência crescente para a maior utilização de vacinas monovalentes, principalmente, para o IBR. Observou-se que a vacinação monovalente para o IBR era a mais praticada, seguida da vacinação para o BVDV, com 63,7% e 53,2%, respectivamente.

Por outro lado, as elevadas prevalências encontradas na região do EDM e no Alentejo justificam a escolha duma vacina polivalente, com valência para os quatro vírus mais importantes em termos de quadros respiratórios e reprodutivos: PI3 (*Parainfluenza* bovino do tipo 3), BRSV, IBR e BVDV (**Anexo 10**). Apesar dos vírus PI3 (ubiquitário) e BRSV (persiste na população bovina adulta por reinfeção sucessiva, ou por infecção crónica) serem os mais prevalentes, têm pouca expressão nos animais adultos porque não provocam infecção clínica dos mesmos, ao contrário dos vitelos e novilhos de engorda, onde potenciam o desenvolvimento da DRB. Já os vírus da IBR e da BVD podem provocar graves problemas reprodutivos nos animais adultos, que vão desde quebras da fertilidade,

passando por abortos a diminuição da produção leiteira associada, ou não, a mastites. Por isso, se nos animais jovens é importante que a vacina tenha espectro para os quatro vírus, na perspectiva de prevenção das patologias respiratórias a que estão associados, nos animais adultos é mais importante, do ponto de vista reprodutivo, vacinar apenas contra os vírus da IBR e da BVD.

No mercado português de vacinas para bovinos estão disponibilizadas duas vacinas monovalentes contra o vírus da IBR e duas vacinas contra o BVDV; não existe nenhuma solução vacinal que combine as duas valências. Portanto, as principais vacinas contra as quais a PregSure vai competir são as duas vacinas contra o BVDV, adiante denominadas de vacinas A e B. Desde 2002 (sensivelmente, desde o seu lançamento) que a vacina A lidera as vendas de vacinas monovalentes contra o BVDV, mas a evolução das vendas até ao ano de 2007 revela que este mercado está estagnado, já que o valor de vendas para as ambas as vacinas tem-se mantido constante ao longo do tempo (dados estimados pela Pfizer Saúde Animal).

Uma análise cuidada de toda a informação acima descrita permite-nos concluir que, eventualmente, existe um mercado com muito potencial para a vacina PregSure, basicamente, devido às seguintes razões:

- O mercado de vacinação monovalente contra o BVDV está estagnado porque as soluções disponíveis são insuficientes;
- Há um aumento da tendência de vacinar contra o BVDV;
- Elevadas prevalências de infecção pelo BVDV.

Contudo, é preciso aferir com o máximo de exactidão possível a dimensão desse mercado potencial, para então concluir se é viável ou não o lançamento da PregSure e, se for, que tipo de objectivos é que podem ser apontados.

MERCADO POTENCIAL PARA A PREGSURE® BVD

Na **Tabela 4** encontra-se a distribuição da população bovina portuguesa, segundo o Inquérito à Estrutura das Explorações Agrícolas do Instituto Nacional de Estatística (2005).

Tabela 4: Distribuição da população bovina portuguesa (2005) (dados Pfizer Saúde Animal)

População Bovina Portuguesa (η)				
Total de animais	Animais com menos 1 ano idade	Animais entre 1 e 2 anos idade	Animais em lactação	Animais de carne
984.300	159.000	136.000	287.300	402.000

Dado que a vacina PregSure tem indicação para vacas a partir da idade reprodutiva, o mercado alvo é constituído pelo número total de vacas de leite (aproximadamente, o resultado do somatório dos animais em lactação mais, sensivelmente, um quarto dos animais entre 1 e 2 anos de idade, já que estes últimos correspondem às vacas primíparas) e pelo número total de vacas de carne (aproximadamente, o resultado da diferença entre os animais de carne e os animais com menos de 1 ano de idade, já que estes últimos

compreendem os vitelos com mais de 3 semanas de idade e a maioria dos novilhos de engorda). Podemos estimar que cerca de 75% das vacas de leite estão concentradas no território continental, enquanto que as restantes 25% se encontram nos Açores; relativamente às vacas de carne, a distribuição é, sensivelmente, de 96% no continente e 4% nos Açores (**Tabela 5**) (dados estimados pela Pfizer Saúde Animal).

Tabela 5: Constituição do mercado alvo de animais a serem vacinados com a PregSure (dados estimados pela Pfizer Saúde Animal)

	Frequência absoluta (η)	Distribuição (Fr)	
		Continente (Cont.)	Açores
Vacas de leite	321.300	240.975	80.325
Vacas de carne	243.000	233.280	9.720
TOTAL	563.300	474.255	90.045

Mas nem todo o mercado alvo é alcançável ou potencial. Para calcular o mercado potencial adaptámos a fórmula do *Total Market Potencial* (Mercado Total Potencial) (Kotler, 1994):

$$Q = n \times q \times p$$

onde,

Q = valor do mercado potencial de animais a serem vacinados com a vacina PregSure, a um ano (em euros)

n = número de animais que constituem o mercado potencial de animais a serem vacinados com a vacina PregSure, a um ano

q = 1 dose da vacina PregSure (a protecção anual é conseguida com 1 dose, por animal, já que a PregSure confere 12 meses de duração de imunidade)

p = preço, por dose, da vacina PregSure (em euros)

Por sua vez, o n pode ser decomposto nas seguintes parcelas:

$$n = n_{1A} + n_{1B} + n_{1C} + n_{1D} + n_2 + n_{3A} + n_{3B} + n_{3C}$$

onde,

n_{1A} = número de vacas de leite do continente que não são vacinadas

n_{1B} = número de vacas de carne do continente que não são vacinadas

n_{1C} = número de vacas de leite dos Açores que não são vacinadas

n_{1D} = número de vacas de carne dos Açores que não são vacinadas

n_2 = número de vacas de leite do continente que são vacinadas com as vacinas monovalentes concorrentes da PregSure

n_{3A} = número de vacas de leite do continente que são vacinadas com vacinas polivalentes

n_{3B} = número de vacas de carne do continente que são vacinadas com vacinas polivalentes

n_{3C} = número de vacas de leite dos Açores que são vacinadas com vacinas polivalentes

Como q e p são constantes, resta-nos determinar o valor de n . Para isso, temos que primeiro achar o número de vacas vacinadas com as vacinas monovalentes concorrentes da PregSure e com as vacinas polivalentes. Desse número deduzimos a fracção de vacas que passará a ser vacinada pela PregSure, em detrimento da vacina até então usada, ou em associação com a mesma; e, ainda, obtemos por diferença do número total de vacas de leite e de carne, o número de vacas que não são vacinadas.

Começando pela vacina polivalente R4, segundo os dados da Pfizer Saúde Animal, durante o ano de 2007 foram vacinados cerca de 73.268 bovinos. Ao segmentarmos esse número, verificamos que 55% desses animais são vitelos com mais de 3 semanas de idade e novilhos de engorda, e os restantes 45% são vacas de leite. Por outro lado, sabendo *à priori* que nos Açores o número total de vacas de leite vacinadas com R4 é de 500, conseguimos determinar o número de vacas de leite dos Açores que não são vacinadas com R4, bem como, o número de vacas de leite do continente que são vacinadas com R4 (**Tabela 6**).

Tabela 6: Segmentação dos bovinos vacinados e não vacinados com a vacina R4 (dados estimados pela Pfizer Saúde Animal)

	Vitelos com mais de 3 semanas de idade e novilhos de engorda	Vacas de leite	Cont.	Açores
Bovinos vacinados com R4	40.297	32.971	32.471	500
Bovinos não vacinados com R4	118.703	288.329	208.504	79.825

Relativamente ao número de bovinos vacinados com as outras vacinas polivalentes equiparadas à R4 (exclusivamente do continente), ele encontra-se esquematizado na **Tabela 7**.

Tabela 7: Número total e relativo de bovinos vacinados com as vacinas polivalentes X, Y e Z (dados estimados pela Pfizer Saúde Animal)

	Frequência absoluta (η)	Distribuição (Fr)			
		Novilhos de engorda	Novilhas de recria	Vacas de leite	Vacas de carne
Vacina X	48.551	24.276 (50%)		24.276 (50%)	
Vacina Y	33.057		16.529 (50%)	16.529 (50%)	
Vacina Z	35.118				35.118 (100%)

O número de vacas vacinadas com as vacinas monovalentes concorrentes da PregSure está assinalado na **Tabela 8** e refere-se, apenas, a vacas de leite do continente.

Tabela 8: Número total de vacas vacinadas com as vacinas monovalentes A e B (dados estimados pela Pfizer Saúde Animal)

	Vacina A	Vacina B
Frequência absoluta (η)	27.593	1.724

Posto isto, podemos avançar para o cálculo de n . Assim, o número de vacas que não são vacinadas é dado por:

Número de vacas de leite do continente que não são vacinadas (n_{1A})	n_{1A} = vacas leite cont. não vacinadas com R4 – (vacas vacinadas com vacina A + vacas vacinadas com vacina B + vacas leite vacinadas com vacina X + vacas leite vacinadas com vacina Y) $n_{1A} = 138.382$ vacas
Número de vacas de carne do continente que não são vacinadas (n_{1B})	n_{1B} = vacas carne cont. – vacas carne vacinadas com vacina Z $n_{1B} = 198.162$ vacas
Número de vacas de leite dos Açores que não são vacinadas (n_{1C})	n_{1C} = vacas leite Açores não vacinadas com R4 – vacas leite Açores vacinadas com vacina X ⁶ $n_{1C} = 75.834$ vacas
Número de vacas de carne dos Açores que não são vacinadas (n_{1D})	n_{1D} = vacas carne Açores $n_{1D} = 9.720$ vacas

No caso das vacas de leite do continente vacinadas com as vacinas monovalentes concorrentes da Pregsure, assumimos que a totalidade desse mercado vai deixar de ser vacinado com essas vacinas para passar a ser vacinado com a PregSure, dado que a PregSure é superior em todos os aspectos (como vai ser demonstrado na análise SWOT). Pelo que:

Número de vacas de leite do continente vacinadas com vacinas monovalentes concorrentes da Pregsure (n_2)	n_2 = vacas vacinadas com vacina A + vacas vacinadas com vacina B $n_2 = 29.317$ vacas
--	---

Já relativamente ao mercado constituído por vacas que são vacinadas com vacinas polivalentes, podemos considerar dois cenários: (1) Aqueles que optam por as vacinar com a PregSure, em detrimento da vacina polivalente até então usada; vamos considerar que são cerca de 5%. (2) Aqueles que optam por manter a vacinação com a vacina polivalente, mas associar também a vacina PregSure; não devem ultrapassar os 1%, sobretudo pelo facto de ficar a um custo avultado. Estas reduzidas fracções explicam-se pelo facto dos profissionais que usam as vacinas polivalentes estarem satisfeitos com os resultados obtidos, já que é coberta uma vasta gama de agentes patogénicos; é a solução mais fácil, porque é vacinado todo o efectivo, e mais segura, porque na maior parte dos casos se desconhecem as prevalências desses agentes, contrariamente àqueles que vacinam contra BVDV com vacinas monovalentes concorrentes da PregSure. Em resultado:

⁶ Corresponde a 5% das vacas de leite dos Açores não vacinadas com R4.

Número de vacas de leite do continente que são vacinadas com vacinas polivalentes (n_{3A})	$n_{3A} = (\text{vacas leite cont. vacinadas com R4 x 5\% + vacas leite cont. vacinadas com R4 x 1\%}) + (\text{vacas leite vacinadas com vacina X x 5\% + vacas leite vacinadas com vacina X x 1\%}) + (\text{vacas leite vacinadas com vacina Y x 5\% + vacas leite vacinadas com vacina Y x 1\%})$ $n_{3A} = 4.397$ vacas
Número de vacas de carne do continente que são vacinadas com vacinas polivalentes (n_{3B})	$n_{3B} = \text{vacas carne vacinadas com vacina Z x 5\% + vacas carne vacinadas com vacina Z x 1\%}$ $n_{3B} = 2.107$ vacas
Número de vacas de leite dos Açores que são vacinadas com vacinas polivalentes (n_{3C})	$n_{3C} = (\text{vacas leite Açores vacinadas com R4 x 5\% + vacas leite Açores vacinadas com R4 x 1\%}) + (\text{vacas leite Açores vacinadas com vacina X x 5\% + vacas leite Açores vacinadas com vacina X x 1\%})$ $n_{3C} = 269$ vacas

Portanto, o número de animais que constituem o mercado potencial de animais a serem vacinados com a vacina PregSure, a um ano (n), é:

$$n = n_{1A} + n_{1B} + n_{1C} + n_{1D} + n_2 + n_{3A} + n_{3B} + n_{3C} \Leftrightarrow$$

$$\Leftrightarrow \mathbf{n = 458.188 \text{ vacas}}$$

É um número de animais bastante considerável, que se pode traduzir num grande retorno económico (valor potencial, Q)⁷ e, dadas todas as considerações tecidas a propósito da situação do mercado e da concorrência, justifica o avanço para o lançamento da vacina PregSure.

6.3 STP Marketing

O marketing estratégico está organizado em três fases:

A. Segmentação

Porquê segmentar? A segmentação permite (bibliografia Pfizer Saúde Animal):

- Cobrir todas as oportunidades, que poderiam facilmente ser subestimadas, perante uma abordagem ao mercado indiferenciada.
- Explorar as nossas forças e criar vantagens, tais como: (1) as tendências de compra do consumidor são *mais previsíveis*, permitindo que a empresa antecipe a resposta à dinâmica do *marketing mix*; (2) ao agruparmos os segmentos segundo aquilo que pretendem, transcendemos as classificações tradicionais e *maximizamos o crescimento potencial*, já que, em última análise, conseguimos ter um conhecimento profundo dos valores que guiam os consumidores; (3) *é difícil haver repetição* de segmento/consumidores e, por isso, a empresa dispõe duma ferramenta única para diferenciar-se relativamente aos concorrentes.
- Concentrar os recursos nos grupos de consumidores que vinculam maior valor.

⁷ Confidencial.

- Desenvolver programas de marketing mais eficientes.
- Construir os valores da “satisfação do cliente” e “lealdade”, através de ofertas o mais próximo dos valores e prioridades dos consumidores.

O modelo de segmentação simples segundo dois critérios (*Simple Two-Criterion Segmentation*) (bibliografia Pfizer Saúde Animal), permite traçar duas grelhas de segmentação fundamentais no contexto da indústria farmacêutica animal: a segmentação dos distribuidores/armazenistas e a segmentação dos médicos veterinários (precisamente, porque permite caracterizar com rigor os seus principais clientes).

No esquema abaixo (**Figura 22**), está representada a segmentação dos distribuidores/armazenistas, segundo os critérios: “Relação da indústria farmacêutica com os seus distribuidores/armazenistas” e “Comportamento de procura de informação”, que são classificados em dois graus, baixo e elevado.

Figura 22: Segmentação dos distribuidores/armazenistas

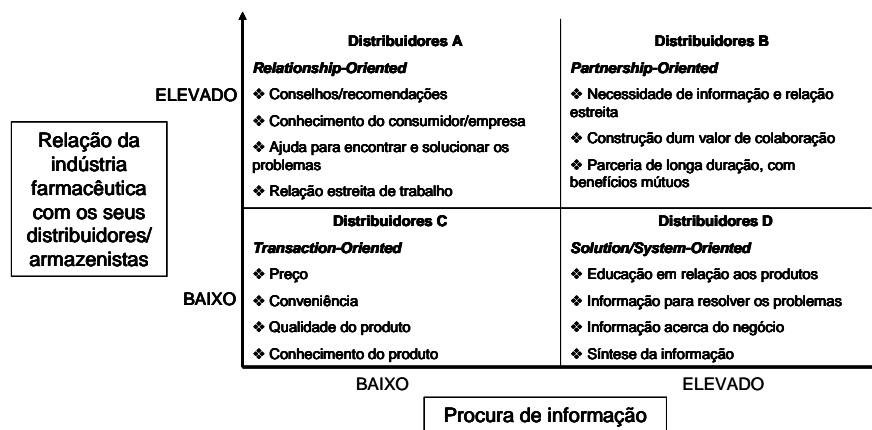


Figura 23: Segmentação dos médicos veterinários de bovinos



Quanto à segmentação dos médicos veterinários de bovinos (

), os dois critérios usados são: “Motivação económica”, avaliada como intermédia ou elevada, e “Necessidade de evidência clínica”, como baixa, intermédia ou elevada.

A análise de mercado acabou por determinar, ainda que indirectamente, uma segmentação do mercado potencial para a vacinação com a PregSure, em Vacas de Leite do Continente, Vacas de Carne do Continente e Vacas dos Açores. Ou seja, esses segmentos reflectem, claramente, diferentes padrões de compra ao nível do mercado vacinal. Por isso, seria um erro não partir dessa segmentação. É, pois, necessário caracterizar cada um deles, com vista a perceber se existem outras características comuns (valores, necessidades e desejos) e, por conseguinte, uma resposta similar e expectável face a determinadas situações. Por outras palavras, temos que averiguar se constituem realmente um segmento.

No caso das Vacas de Leite do Continente, podemos ainda segmentar em:

- **Vacas que não são vacinadas,**
 - São cerca de 140.000 vacas de leite
 - Regime intensivo
 - Explorações de pequena a média dimensão (10-100 vacas)
 - Localizadas no Norte, Minho, Trás-os-Montes e bacia de Aveiro
 - Os produtores têm uma instrução reduzida e, normalmente, as vacas constituem o meio fundamental de subsistência
 - Em termos de influência, os principais *Key Opinion Leaders (KOL)* são fundamentalmente outros colegas produtores e *stakeholders*, como os nutricionistas, e em menor grau os Veterinários do tipo B
- **Vacas que são vacinadas com vacinas monovalentes concorrentes da PregSure,**
 - São cerca de 30.000 vacas de leite
 - Regime intensivo
 - Explorações de média a grande dimensão (mais de 100 vacas)
 - Localizadas no Centro e Ribatejo
 - Os produtores têm uma instrução média a elevada e procuram um maior profissionalismo
 - Podem ser influenciados por Veterinários do tipo A e B (a maioria), e em alguns casos pelos de tipo D

Passando a outro segmento, as **Vacas de Carne do Continente**, interessa-nos conhecer aquelas que **não são vacinadas**, porque são o maior segmento:

- São cerca de 200.000 vacas de carne
- Regime extensivo
- Localizadas no Ribatejo e Alentejo

- Maioria dos proprietários têm as vacas por motivações históricas e/ou emotivas e mantêm-nas para ter mais subsídios
- O futuro passa pelo investimento nas raças autóctones e/ou no maneio reprodutivo
- Os *KOL* são os Veterinários do tipo C e alguns *stakeholders*, nomeadamente, nutricionistas e inseminadores

Por fim, temos o segmento das **Vacas dos Açores**. Quase todo o efectivo de **vacas de leite não é vacinado** e o total de **vacas de carne não é vacinado**, nem nunca foi vacinado.

Descrevendo este segmento:

- São cerca de 76.000 vacas de leite e 10.000 vacas de carne
- Regime semi-intensivo
- Explorações de pequena dimensão (15-20 vacas)
- Distribuição (dados estimados pela Pfizer Saúde Animal): S. Miguel - 40.000 vacas de leite, Terceira - 20.000 vacas de leite, S. Jorge - 10.000 vacas de leite, Faial - 6.000 vacas de leite, Flores - 10.000 vacas de carne
- Todos os proprietários falam do BVDV e das suas consequências, e ainda que tenham um conhecimento empírico e popular, sentem que o problema é muito grave e que devem proteger as suas vacas
- São de difícil acesso e só entram em contacto com a Direcção de Serviços de Veterinária (DSV) e as Associações Agrícolas (são Distribuidores do tipo A e C)

Apesar de, na análise de mercado, terem sido determinados:

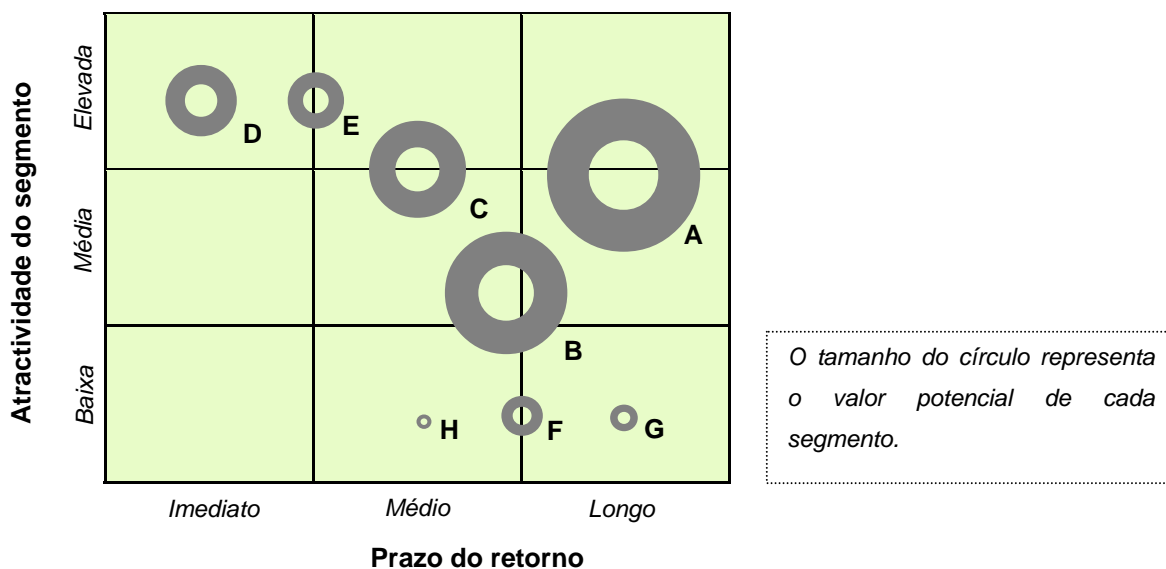
- Número de vacas de leite e de carne do continente que são vacinadas com vacinas polivalentes,
 - Número de vacas de leite dos Açores que são vacinadas com vacinas polivalentes,
- constata-se que não constituem segmentos de interesse para o mercado potencial de vacinação com a PregSure e, por isso, não são aqui descritos (como será explicado no capítulo seguinte).

B. Targeting

Para fazer uma correcta selecção dos segmentos de mercado, sobre os quais vamos investir, temos que avaliar a atractividade de cada um deles (**Figura 24**). Para além disso, esse procedimento permite-nos determinar:

- A ênfase que vamos dar a cada segmento, o que é fundamental para traçar os Objectivos de Marketing, bem como, a Estratégia de Marketing geral;
- Os recursos que podem ser usados para cada segmento;
- O tipo de acções a implementar, em termos de promoção, comunicação, etc.

Figura 24: Relação entre a atractividade dos segmentos do mercado potencial para vacinação com PregSure® BVD e o prazo para atingir o retorno (Adaptação da Matriz McKinsey-GE) (Italiani, 2006)



- Legenda:**
- A** – Vacas de carne do continente que não são vacinadas
 - B** – Vacas de leite do continente que não são vacinadas
 - C** – Vacas de leite dos Açores que não são vacinadas
 - D** – Vacas de leite do continente que são vacinadas com vacinas concorrentes da PregSure
 - E** – Vacas de carne dos Açores que não são vacinadas
 - F** – Vacas de leite do continente que são vacinadas com vacinas polivalentes
 - G** – Vacas de carne do continente que são vacinadas com vacinas polivalentes
 - H** – Vacas de leite dos Açores que são vacinadas com vacinas polivalentes

Os únicos segmentos não seleccionados são os segmentos **F**, **G** e **H**. Para além de serem nichos de mercado, com retornos morosos e que não justificam o investimento, é, fundamentalmente, devido à sua baixa atractividade que não constituem segmentos de interesse. Essa baixa atractividade prende-se com facto de a maioria dos animais que os constituem serem vacinados com um objectivo diferente: protecção contra os quatro principais agentes envolvidos nos quadros respiratórios e reprodutivos porque efectivamente existem na exploração, ou porque desconhecendo as respectivas prevalências e havendo suspeita, se opta por fazer uma vacinação polivalente de todo o efectivo por precaução, como já foi referido anteriormente.

C. Posicionamento

Apesar desta ser, normalmente a ordem seguida, considerámos que o posicionamento deveria ser apresentado após as *Key Messages*, porque surge no encadeamento da linha de raciocínio que tem início na Análise SWOT.

6.4 Análise SWOT

Normalmente, a análise SWOT é usada com o objectivo de relacionar os pontos fortes e fracos internos da empresa com as oportunidades e ameaças externas do mercado e da concorrência. Neste caso, vamos aplicar apenas a este produto em particular, identificando simultaneamente os principais pontos fortes e fracos (*Strengths* e *Weaknesses*) da PregSure e das suas concorrentes (as vacinas A e B) (**Figura 25** e **Figura 26**); bem como, as oportunidades e ameaças (*Opportunities* e *Threats*) comuns às três vacinas e específicos de cada uma (**Figura 27** e **Figura 28**). Esta abordagem integrada é extremamente vantajosa porque permite, quase que de forma imediata, agrupar as principais vantagens competitivas da PregSure.

Figura 25: *Strengths* (pontos fortes) das vacinas PregSure, A e B

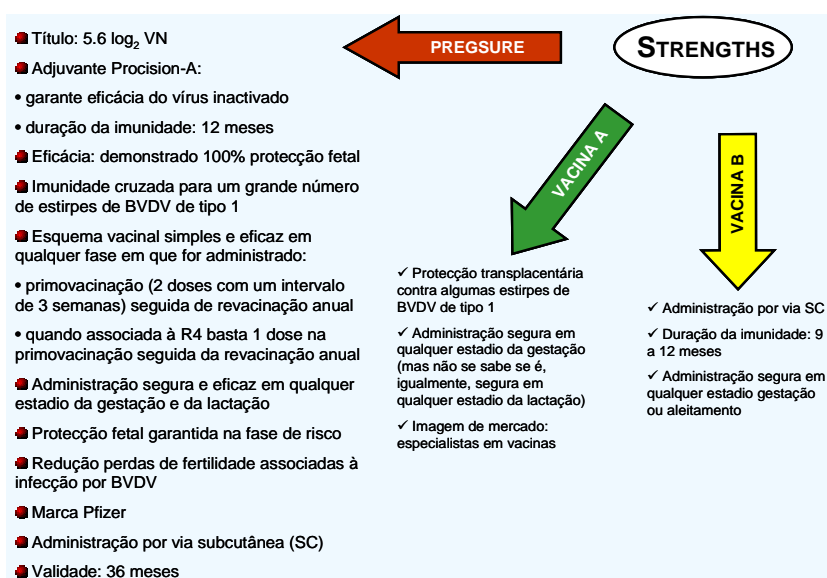


Figura 26: *Weaknesses* (pontos fracos) das vacinas PregSure, A e B

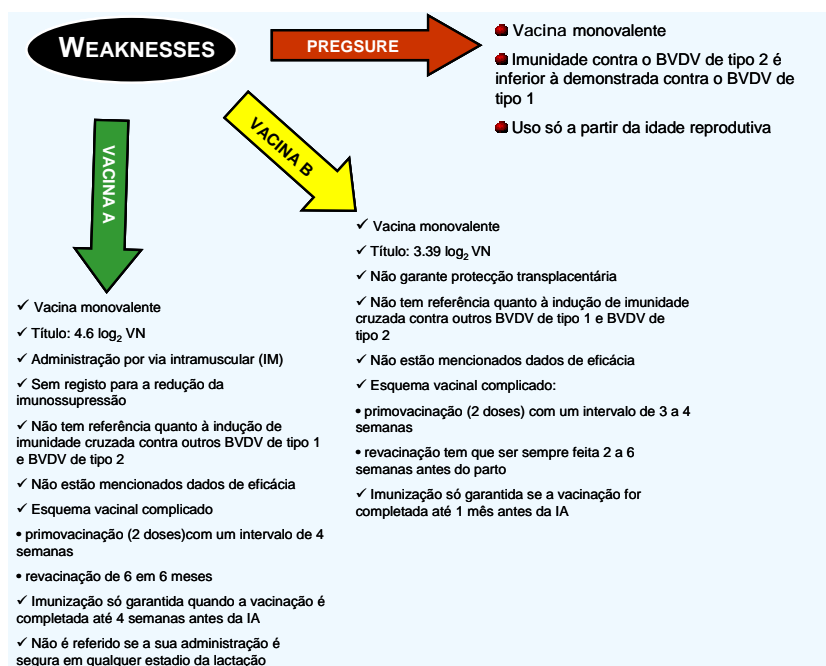


Figura 27: *Opportunities* (oportunidades) de mercado específicas da PregSure e da vacina A, comuns às vacinas A e B (A + B) e comuns às três vacinas (TODAS).

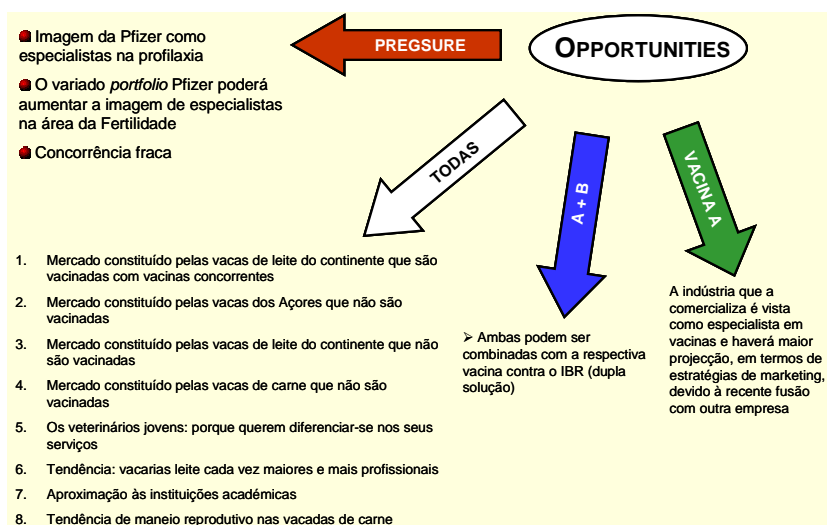
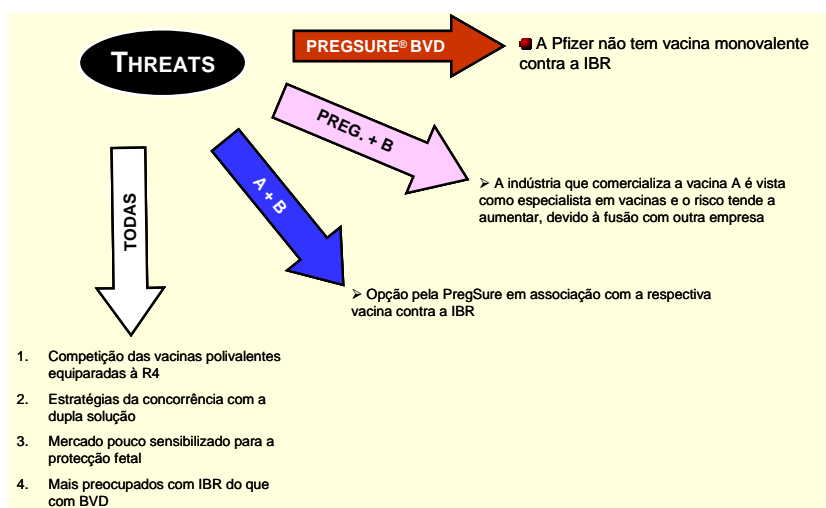


Figura 28: *Threats* (ameaças) específicas para a PregSure, comuns à PregSure e vacina B (PREG. + B), comuns às vacinas A e B (A + B) e comuns às três vacinas (TODAS).



6.5 Key Messages

As principais vantagens competitivas da vacina PregSure são:

- Demonstra 100% protecção fetal
- Adjuvante Procision-A permite 12 meses de duração da imunidade
- Revacinação anual implica esquema vacinal simples
- Revacinação eficaz em qualquer fase da gestação
- Vacinação de toda a vacada ao mesmo tempo, independentemente da fase produtiva individual

6.6 Posicionamento

Para termos a certeza de que estamos a construir correctamente o nosso posicionamento, temos que conseguir responder às seguintes questões:

Informar quem? _____

(o nosso mercado alvo)

Do quê? _____

(da nossa oferta, nosso produto)

... Que pode oferecer

(o ponto de diferenciação que procuram)

É o ideal? _____

(vantagens competitivas)

... Porque

(atributos relevantes)

De modo que, o posicionamento da Pfizer Saúde Animal em relação à vacina PregSure pode ser descrito da seguinte forma:

PregSure® BVD é a vacina da nova geração que garante 100% de protecção fetal contra BVD da forma mais simples possível, porque o seu adjuvante único permite a revacinação de 12 em 12 meses e em qualquer fase da gestação, maximizando assim a fertilidade da exploração.

6.7 Objectivos de Marketing

Os principais objectivos de marketing a que a Pfizer Saúde Animal se propõe, relativamente ao produto PregSure, são:

- Ser a **vacina líder** de mercado logo no final do ano de 2008
- Fazer crescer o seu mercado potencial em 2009

Para isso irão contribuir, fundamentalmente, os retornos dos segmentos das Vacas de leite do continente que são vacinadas com vacinas monovalentes concorrentes da PregSure, onde se espera conquistar um grande MS até 2009, dado que a vacina PregSure é superior tecnicamente e tem um esquema vacinal mais simples; e das Vacas dos Açores não vacinadas, nomeadamente as Vacas de carne, onde o objectivo de marketing é, logo à partida, mais ambicioso que o traçado para as Vacas de leite, porque são animais que estão concentrados numa só ilha (ainda que o retorno do segmento das Vacas de leite seja superior, como foi demonstrado no capítulo “*Targeting*”). O crescimento do mercado potencial da PregSure em 2009 será, também, feito à custa duma maior conquista do segmento das Vacas de carne do continente que não são vacinadas (só em 2009, porque este segmento tem que ser “educado” para a vacinação contra o BVDV).

6.8 Proposta do Preço de Venda

Ao elaborar a proposta do preço de venda da vacina PregSure pretendeu-se que, ao comparar os esquemas vacinais da PregSure e das suas concorrentes (**Tabela 9**), a

vacinação com a PregSure, num prazo de 2 anos, ficasse mais barata que as suas concorrentes, vacinas A e B (dados estimados pela Pfizer Saúde Animal).

Tabela 9: Comparação das propostas vacinais das vacinas PregSure, A e B, num período de tempo de 2 anos

PROPOSTAS VACINAIS A 2 ANOS	PregSure	Vacina A	Vacina B
Esquema vacinal			

Mesmo quando se associa à vacinação com PregSure uma das vacinas, da concorrência, contra o vírus da IBR (vacinas C e D) (situação que tenderá a ocorrer), a proposta fica mais em conta, quer economicamente, quer em termos de manejo e *stress* induzido aos animais porque poupam-se 2 doses vacinais (dados estimados pela Pfizer Saúde Animal) (**Tabela 10**).

Tabela 10: Comparação das propostas vacinais da PregSure, com as vacinas C ou com D, da vacina A com a vacina C e da vacina B com a vacina D, num período de tempo de 2 anos

PROPOSTAS VACINAIS A 2 ANOS	PregSure + Vacina C	PregSure + Vacina D	Vacina A + Vacina C	Vacina B + Vacina D
Esquema vacinal				

6.9 Estratégia de Marketing geral

As linhas gerais da estratégia de marketing a adoptar são:

1. Diferenciar a PregSure como a vacina mais eficaz, mais prática e mais fiável
2. Educação do mercado em relação à importância do BVDV na fertilidade
 - implicações económicas
 - eficácia produtiva
3. Elaborar estratégias diferenciadas consoante cada segmento de mercado

6.10 Plano de Acção (PDA)

Das decisões de marketing estratégicas resultaram uma série de acções que estão resumidas na **Tabela 11**.

Tabela 11: Algumas acções do PDA do plano de marketing da vacina PregSure

ACÇÃO	DATA	BREVE DESCRIÇÃO
Palestra: “Controlo da fertilidade e saúde reprodutiva em vacadas de extensivo”	2007/12/12	Esta palestra foi feita a convite da OPP Campo Branco, de Castro Verde, e foi dirigida aos seus clientes associados. Considerou-se oportuno abordar este tema, salientando o papel de agentes infecciosos associados às perdas reprodutivas, como o BVDV (Anexo 11).
Teaser acerca da PregSure no I Ciclo do Cattle team de 2008	2008/01/31	Breve apresentação sobre o tema: “BVDV e Fertilidade” e do Plano de Marketing da PregSure® BVD aos GZ para os sensibilizar e motivar, relativamente a este novo produto a ser lançado (Anexo 12).
Artigo: “O Impacto do BVDV na Fertilidade e as suas Repercussões Económicas”	2008/03/14	Este artigo foi escrito para a 17ª edição da revista anual “Notícias Limousine” (ACL – Associação Criadores Limousine), para sensibilizar, desde logo, os produtores para esta temática (Anexo 13).
E-mail animado	2008/03/26	Este e-mail pretende ilustrar o início duma contagem decrescente até ao lançamento da PregSure (Anexo 14). Foi enviado para toda a rede interna da Pfizer Saúde Animal e para o departamento dos Recursos Humanos, e constitui mais uma ferramenta de motivação interna.
Reuniões técnicas com veterinários de vacas de carne/extensivo	2008/04/04 2008/04/10 2008/04/16 2008/04/17 2008/05/15	O tema destas reuniões foi: “O Impacto Médico e Produtivo das Infecções por BVDV” (Anexo 15). Estas acções de pré-lançamento foram só feitas para os veterinários do segmento de vacas de carne porque é um segmento com grande potencial, mas a longo prazo, precisamente porque esses veterinários ainda estão pouco alertados para as elevadas prevalências de BVDV, na região do Alentejo, e suas consequências desastrosas ao nível da fertilidade.
Lançamento da PregSure nos Açores (Terceira e S.Miguel)	2008/05/27 2008/05/28	Considerámos estratégico lançar a PregSure nos Açores, para além do lançamento esperado no continente, dado que este é o segmento com o potencial mais interessante, em termos de número e rapidez de retorno. No Anexo 16 estão os respectivos convites enviados a todos os veterinários que trabalham em bovinos, nos Açores, onde consta uma breve agenda das palestras e oradores; bem como, os materiais promocionais oferecidos.
Formação e treino dos GZ	2008/06/05 2008/06/06	Os GZ receberam formação relativamente aos materiais promocionais técnicos de lançamento da PregSure: a literatura de lançamento e a régua de vacinação (Anexo 17).
Lançamento da PregSure em Lisboa	2008/06/21	Nos mesmos moldes do lançamento nos Açores, mas com uma agenda ligeiramente diferente (Anexo 18).

6.11 Controlo

O plano será re-ajustado em função dos *outputs* que forem surgindo, quer em termos de conflitos de calendário, quer em termos da acção já não ser considerada de interesse; para esta percepção são fundamentais os serviços pós-venda levados a cabo pela Força de Vendas e pelo Apoio e Aconselhamento Técnico/Veterinário.

7. CONCLUSÃO

A infecção pelo vírus da BVD causa algumas das doenças endémicas mais importantes dos bovinos. Os seus efeitos mais nefastos reflectem-se na fertilidade e gestação. De facto, o vírus interfere ainda antes da concepção ao comprometer o funcionamento ovárico, quer por alteração da dinâmica das hormonas ováricas, quer por estimulação da resposta inflamatória. A sua acção estende-se durante toda a gestação, provocando desde morte embrionária (com retorno ao cio) e fetal (podendo a expulsão do feto ocorrer muito tardiamente, inviabilizando o diagnóstico de aborto por BVDV), ao nascimento de vitelos com anomalias congénitas (nomeadamente, descoordenação motora). Mas é na capacidade de induzir a formação de fetos PI que reside a dificuldade em controlar este vírus. Estes animais reconhecem o vírus como *self*, porque no momento da infecção ainda não têm o sistema imunitário desenvolvido e, por isso, não produzem anticorpos contra ele. Caso nasçam, estes vitelos vão perpetuar a infecção porque excretam continuamente o vírus, infectando todos os animais co-habitantes, inclusive fêmeas gestantes que, assim, passam o vírus à geração seguinte.

Por outro lado, dado que, é um vírus que infecta preferencialmente as células do sistema imunitário acaba por exercer um forte efeito imunossupressivo. Na sequência desse efeito o animal fica mais susceptível a todo e qualquer agente patogénico, sendo mais dramático nos vitelos porque potencia o desenvolvimento da DRB e das diarreias neonatais.

Outra consequência importantíssima, mas menos comum (a prevalência de animais PI ronda os 1%), é o desenvolvimento da DM. Esta só ocorre nos animais PI porque implica a recombinação da sua estirpe não citopática hospedeira numa estirpe citopática, o mais homólogo possível. É ela que é responsável pelos efeitos ulcerativos típicos. Normalmente, tende a ocorrer na forma de surtos, porque mesmo que os outros animais PI co-habitantes não tenham sofrido recombinação e desenvolvido uma estirpe citopática, rapidamente vão se infectar a partir daqueles que o fizeram.

As repercussões económicas são demasiado flagrantes para ignorar esta “doença”. Os custos, resultantes fundamentalmente das perdas reprodutivas, podem atingir 96 euros, por vaca de leite, por ano e, em média, os 58 euros, por vaca de carne, por ano.

Mas o grande entrave está no diagnóstico, não só em termos de maneio, como em termos económicos, mas sobretudo na dificuldade em mostrar ao produtor o retorno desse investimento. Se, por um lado, é fácil fazer o despiste da circulação do vírus, recorrendo ao RT-PCR do tanque do leite, nas vacas de leite e ao RT-PCR de *pools* de sangue, no caso das vacas de carne, já identificar todos os animais PI e removê-los da exploração pode ser bastante complicado. Isso implica que todos os animais sejam testados por ELISA-Ag, o que, se pode tornar incomportável sem antes ir eliminando grupos de animais.

As elevadas prevalências de explorações positivas para o BVDV no nosso país, sobretudo na região do Alentejo, mostram que é impossível pensar em erradicar este vírus, sem recorrer à vacinação. Não basta identificar e eliminar os animais PI, nem tão pouco garantir apertadas medidas de biossegurança, é necessário vacinar para evitar que sejam gerados novos animais PI. Ou seja, a vacinação deve procurar garantir o máximo de protecção fetal, de modo a que o ciclo seja “cortado na sua raiz”. Para além disso, após a eliminação total do vírus da exploração o efectivo fica susceptível à re-infecção e, é nesse sentido também, que se sugere a vacinação. A PregSure® BVD surge assim como a vacina ideal, quer em termos técnicos, quer em termos zootécnicos. Mas a adesão à mesma, vai depender, em parte, do impacto de todas as acções delineadas no PDA (que, dado todo o planeamento, serão as mais adequadas); do momento em que médicos veterinários e produtores compreendam a urgência desta problemática e os benefícios de vacinar com PregSure® BVD.

Contudo, segundo Brock (2004), à medida que os esforços de prevenção e controlo forem evoluindo, vai tornando-se cada vez mais necessário que se desenvolvam novas vacinas, que contenham um sistema marcador, capaz de distinguir animais vacinados de animais infectados.

8. ANÁLISE CRÍTICA

O marketing farmacêutico veterinário é uma área com um potencial de crescimento junto dos médicos veterinários recém-formados, mas também da maioria dos que já exercem a sua actividade médico-veterinária há algum tempo. Muitos confundem-na com vendas e desconhecem o papel que o médico veterinário pode desempenhar nesse sector, na medida em que a formação base do médico veterinário é vincadamente clínica. O que se pode concluir, pelo plano de marketing apresentado, é que o médico veterinário tem clara vantagem nesta área e, poderá dizer-se mesmo, que os seus conhecimentos técnicos são essenciais para que, muitas vezes, esse plano tenha sucesso. Dado que o público-alvo é tão específico, só um médico veterinário, de preferência com experiência (seja em ruminantes, suínos ou animais de companhia), é capaz de o caracterizar profundamente e avaliar quais os segmentos com mais interesse perante um determinado produto, estratégia comercial e/ou institucional, bem como as formas mais adequadas de o comunicar, para a qual é fundamental a sua formação científica. De facto, se na área de vendas não é fundamental a presença dum médico veterinário (apesar de, também aí, o médico veterinário ter vantagem na comunicação dos produtos aos seus “colegas”), na área de marketing é imprescindível a sua visão de mercado, enquanto médico veterinário, para assim poder traçar todo um planeamento que se repercute posteriormente, também, nas vendas. Ainda assim, um médico veterinário que queira exercer este tipo de funções tem que, necessariamente, fazer uma formação complementar em marketing e vendas, já que o actual currículo do Mestrado em Medicina Veterinária é deficitário, dum modo geral, em todas as áreas que envolvam gestão e marketing, fundamentais aliás, não só na produção, mas também na própria clínica.

Esta foi uma experiência muito enriquecedora, que permitiu adquirir um conhecimento extremamente amplo do sector dos ruminantes, quer em termos de profissionais que nele trabalham, quer em termos de todo o circuito de produção a nível nacional, e que abriu horizontes para a multidisciplinaridade do médico veterinário.

BIBLIOGRAFIA

Aaziz, R., & Tepfer, M. (1999). Recombination in RNA viruses and in virus-resistant transgenic plants. *Journal of General Virology*, 80, 1339–1346.

Adler, B., Adler, H., Pfeister, H., Jungi, T.W., & Peterhans, E. (1997). Macrophages infected with cytopathic bovine viral diarrhoea virus release a factor(s) capable of priming uninfected macrophages for activation-induced apoptosis. *Journal of Virology*, 71, 3255-3258.

Alejska, M., Kurzyniska-Kokorniak, A., Broda, M., Kierzek, R., & Figlerowicz, M. (2001). How RNA viruses exchange their genetic material. *Acta Biochimica Polonica*, 48, 391–407.

Archambault, D., Beliveau, C., Couture, Y., & Carman, S. (2000). Clinical response and immunomodulation following experimental challenge of calves with type 2 noncytopathogenic bovine viral diarrhoea virus. *Veterinary Research*, 31, 215-227.

Archbald, L.F., Gibson, C.D., Schultz, R.H., Fahning, M.L., & Zemjanis, R. (1973). Effects of intrauterine inoculation of bovine viral diarrhoea mucosal disease virus on uterine tubes and uterus of nonpregnant cows. *American Journal of Veterinary Research*, 34, 1133-1137.

Baker, J.C. (1987). Bovine viral diarrhoea virus: a review. *Journal of the American Veterinary Medicine Association*, 190, 1449-1458.

Baker, J.C. (1995). The clinical manifestations of bovine viral diarrhoea infection. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 11, 425-445.

Banco de Portugal (2008). Boletim Económico, Primavera 2008, Volume 14, Número 1. *Banco de Portugal: Eurosistema*. Acedido em Maio 5, 2008, disponível em: http://www.bportugal.pt/publish/bolecon/primavera_08/bol_primavera08_p.pdf

Barber, D.M., Nettleton, P.F., & Herring, J.A. (1985). Disease in a dairy herd associated with the introduction and spread of bovine virus diarrhoea virus. *The Veterinary Record*, 117, 459-464.

Barros, S.C., Ramos, F., Paupério, S., Thompson, G., & Fevereiro, M. (2006). Phylogenetic analysis of Portuguese bovine viral diarrhoea virus. *Virus Research*, 118, 192-195.

Becher, P., Orlich, M., Kosmidou, A., König, M., Baroth, M., & Thiel, H.J. (1999). Genetic diversity of pestiviruses: identification of novel groups and implications for classification. *Virology*, 262, 64–71.

Bennet, R.M., Christiansen, K., & Clifton-Hadley, R.S. (1999). Modelling the impact of livestock disease on production: case studies of non-notifiable diseases of farm animals in Great Britain. *Animal Science*, 68, 681-689.

Best Practice Guide for Veterinary Mutual Recognition Procedure (MRP) (2006). Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Veterinary (CMDv).

Bolin, S.R., & Ridpath, J.F. (1996). Glycoprotein E2 of bovine viral diarrhoea virus expressed in insect cells provides calves limited protection from systemic infection and disease. *Archives of Virology*, 141, 1463–1477.

Bolin, S., Moennig, V., Kelso Gourley, N.E., & Ridpath, J. (1988). Monoclonal antibodies with neutralizing activity segregate isolates of bovine viral diarrhoea virus into groups. Brief report. *Archives of Virology*, 99, 117–123.

Bolin, S.R., & Grooms, D.L. (2004). Origination and consequences of bovine viral diarrhoea virus diversity. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 20, 51-68.

Bowen, R.A., Spears, P., Storz, J., & Seidel, Jr.G.E. (1978). Mechanisms of infertility in genital tract infections due to *Chlamydia psittaci* transmitted through contaminated semen. *Journal of Infectious Diseases*, 138, 95-98.

Braun, R.K., Osburn, B.I., & Kendrick, J.W. (1973). Immunologic response of bovine fetus to bovine viral diarrhoea virus. *American Journal of Veterinary Research*, 34, 1127-1132.

Brock, K., & Stringfellow, D. (1993). Comparative effects of cytopathic and noncytopathic bovine viral diarrhoea on bovine blastocysts. *Theriogenology*, 39, 196.

Brock, K.V. (1997). *Bovine Viral Diarrhoea Virus: Welcome to the information resource for bovine viral diarrhoea virus (BVDV)*. Acedido em Dez. 14, 2007, disponível em: <http://www.vetmed.auburn.edu/~brockkv/bvdv.htm>

Brock, K.V. (2004). Strategies for the control and prevention of bovine viral diarrhoea virus. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 20, 171-180.

Brodersen, B., & Kelling, C. (1998). Effect of experimentally induced concurrent bovine respiratory syncytial virus and bovine viral diarrhoea virus infections on respiratory and enteric diseases in calves. *American Journal of Veterinary Research*, 59, 1423-1430.

Brodersen, B.W., & Kelling, C.L. (1999). Alteration of leukocyte populations in calves concurrently infected with bovine respiratory syncytial virus and bovine viral diarrhoea virus. *Viral Immunology*, 12, 323-334.

Brown, T.T., De Lahunte, A., Scott, F.W., Kahrs, R.F., McEntee, K., & Gillespie, J.H. (1973). Virus induced congenital anomalies of the bovine fetus. II. Histopathology of cerebellar degeneration (hypoplasia) induced by the virus of bovine viral diarrhoea-mucosal disease. *Cornell Veterinary*, 63, 561-578.

Brownlie, J., Clarke, M.C., & Hooper, L.B. (1995). Protection of the bovine fetus from bovine viral diarrhoea virus by means of a new inactivated vaccine. *The Veterinary Record*, 137, 58–62.

Campbell, J.R. (2004). Effect of bovine viral diarrhoea virus in the feedlot. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 20, 39-50.

Carman, S., van Dreumel, T., Ridpath, J., Hazlett, M., Alves, D., Dubovi, E., Tremblay, R., Bolin, S., Godkin, A., & Anderson, N. (1998). Severe acute bovine viral diarrhoea in Ontario, 1993–1995. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 10, 27–35.

Casaro, A.P., Kendrick, J.W., & Kennedy, P.C. (1971). Response of the bovine fetus to bovine viral diarrhoea-mucosal disease virus. *American Journal of Veterinary Research*, 32, 1543-1562.

Castrucci, G., Frigeri, F., Osburn, B.I., Ferrari, M., Sawyer, M.M., & Aldrovandi, V. (1990). A study of some pathogenetic aspects of bovine viral diarrhoea virus infection. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 13, 41-49.

Charleston, B., Brackenbury, L.S., Carr, B.V., Fray, M.D., Hope, J.C., & Howard, C.J. (2002). Alpha/beta and gamma interferons are induced by infection with noncytopathic viral diarrhoea virus in vivo. *Journal of Virology*, 76, 923-927.

Chase, C.C.L., Elmowalid, G., & Yousif, A.A.A. (2004). The immune response to bovine viral diarrhoea virus: a constantly changing picture. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 20, 95-114.

Collen, T., Douglas, A.J., Paton, D.J., Zhang, G., & Morrison, W.I. (2000). Single amino acid differences are sufficient for CD4 + T-cell recognition of a heterologous virus by cattle persistently infected with bovine viral diarrhoea virus. *Virology*, 276, 70-82.

Collen, T., Carr, V., Parsons, K., Charleston, B., & Morrison, W.I. (2002). Analysis of the repertoire of cattle CD + 4 T cells reactive with bovine diarrhoea virus. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 87, 235-238.

Collins, M.E., Desport, M., & Brownlie, J. (1999). Bovine viral diarrhoea virus quasispecies during persistent infection. *Virology*, 259, 85-98.

Corapi, W.V., Elliott, R.D., French, T.W., Arthur, D.G., Bezek, D.M., & Dubovi, E.J. (1990). Thrombocytopenia and hemorrhages in veal calves infected with bovine viral diarrhoea virus. *Journal of the American Veterinary Medicine Association*, 196, 590-596.

Coria, M.F., & McClurkin, A.W. (1978). Specific immune tolerance in an apparently healthy bull persistently infected with bovine viral diarrhoea virus. *Journal of the American Veterinary Medicine Association*, 172, 449-451.

Cortese, V.S., Whittaker, R., & Ellis, J. (1998). Specificity and duration of neutralizing antibodies induced in healthy cattle after administration of a modified-live virus vaccine against bovine viral diarrhoea. *American Journal of Veterinary Research*, 59, 848-850.

David, G.P., Crawshaw, T.R., Gunning, R.F., Hibberd, R.C., Lloyd, G.M., & Marsh, P.R. (1994). Severe disease in adult dairy cattle in three UK dairy herds associated with BVD virus infection. *The Veterinary Record*, 134, 468-472.

Decreto-Lei n.º 184/97 de 26 de Julho de 1997. *Diário da República n.º 171 – I Série-A*. Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas. Lisboa.

Decreto-Lei n.º 245/2000 de 29 de Setembro de 2000. *Diário da República n.º 226 – I Série-A*. Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas. Lisboa.

Decreto-Lei n.º 263/2002 de 25 de Novembro de 2002. *Diário da República n.º 272 – I Série-A*. Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas. Lisboa.

DeGraves, F.J., Kim, T.Y., Jee, J., Schlapp, T., Hehnen, H.-R., & Kaltenboeck, B. (2004). Reinfection with *Chlamydia abortus* by uterine and indirect cohort routes reduces fertility in cattle preexposed to *Chlamydia abortus*. *Infection and Immunity*, 72, 2538-2545.

Directiva 2001/82/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de Novembro de 2001. *Jornal Oficial da União Europeia – L 311*. Parlamento Europeu e o Conselho da União Europeia. Bruxelas.

Directiva 2004/28/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de Março de 2004. *Jornal Oficial da União Europeia – L 136*. Parlamento Europeu e o Conselho da União Europeia. Estrasburgo.

Directiva 2006/130/CE da Comissão de 11 de Dezembro de 2006. *Jornal Oficial da União Europeia – L 349*. Comissão das Comunidades Europeias. Bruxelas.

Domingo, E., & Holland, J.J. (1997). RNA virus mutations and fitness for survival. *Annual Review of Microbiology*, 51, 151–178.

Domingo, E. (2000). Viruses at the edge of adaptation. *Virology*, 270, 251–253.

Donis, R.O., & Dubovi, E.J. (1987). Differences in virus-induced polypeptides in cells infected by cytopathic and noncytopathic biotypes of bovine virus diarrhea-mucosal disease virus. *Virology*, 158, 168–173.

Donis, R.O., & Dubovi, E.J. (1987). Molecular specificity of the antibody responses of cattle naturally and experimentally infected with cytopathic and noncytopathic bovine viral diarrhea virus biotypes. *American Journal of Veterinary Research*, 48, 1549-1554.

Donis, R.O. (1995). Molecular biology of BVDV and its interaction with the host. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 11, 393-423.

Drake, J.W., & Holland, J.J. (1999). Mutation rates among RNA viruses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96, 13910–13913.

Drew, T.W., Yapp, F., & Paton, D.J. (1999). The detection of bovine viral diarrhoea virus in bulk milk samples by use of a single-tube RT-PCR. *Veterinary Microbiology*, 64, 145-154.

Duffell, S.J., & Harkness, J.W. (1985). Bovine virus diarrhoea-mucosal disease infection in cattle. *The Veterinary Record*, 117, 240-245.

Edwards, S., Sands, J.J., & Harkness, J.W. (1988). The application of monoclonal antibody panels to characterize pestivirus isolates from ruminants in Great Britain. *Archives of Virology*, 102, 197–206.

Ellis, J.A., Davis, W.C., Belden, E.L., Pratt, D.L. (1988). Flow cytofluorimetric analysis of lymphocyte subset alterations in cattle infected with bovine viral diarrhea virus. *Veterinary Pathology*, 25, 231-236.

European Commission, Directorate-General for Economic and Financial Affairs (2008). Economic Forecast Spring 2008. *European Commission: Economic and Financial Affairs*. Acedido em Maio 5, 2008, disponível em: http://ec.europa.eu/economy_finance/publications/publication12530_en.pdf

Fevereiro, M. (2008). Aspectos gerais do vírus da diarreia viral dos bovinos e doença das mucosas (BVDV/MD). In Pfizer Saúde Animal, *Proceedings do Simposium de Lançamento da vacina PregSure® BVD*, Lisboa, 21 de Junho de 2008, pp.3-5.

Figlerowicz, M., Alejska, M., & Kurzynska-Kokorniak, A. (2003). Genetic variability: the key problem in the prevention and therapy of RNA-based virus infections. *Medicinal Research Reviews*, 23, 488–518.

Flores, E.F., Ridpath, J.F., Weiblen, R., Vogel, F.S., & Gil, L.H. (2002). Phylogenetic analysis of Brazilian bovine viral diarrhoea virus type 2 (BVDV-2) isolates: evidence for a subgenotype within BVDV-2. *Virus Research*, 87, 51–60.

Fourichon, C., Beaudeau, F., Bareille, N., & Seegers, H. (2005). Quantification of economic losses consecutive to infection of a dairy herd with bovine viral diarrhoea virus. *Preventive Veterinary Medicine*, 72, 177-181.

Fray, M.D., Mann, G.E., Clarke, M.C., & Charleston, B. (1999). Bovine viral diarrhoea virus: its effects on estradiol, progesterone and prostaglandin secretion in the cow. *Theriogenology*, 51, 1533-1546.

Fray, M.D., Mann, G.E., Clarke, M.C., & Charleston, B. (2000). Bovine viral diarrhoea virus: its effects on ovarian function in the cow. *Veterinary Microbiology*, 77, 185-194.

Fulton, R., Ridpath, J., Saliki, J., Briggs, R., Confer, A., & Burge, L. (2002). Bovine viral diarrhoea virus (BVDV) 1b: predominant BVDV subtype in calves with respiratory disease. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 66, 181-190.

Fray, M.D., Mann, G.E., Bleach, E.C., Knight, P.G., Clarke, M.C., & Charleston, B. (2002). Modulation of sex hormone secretion in cows by acute infection with bovine viral diarrhoea virus. *Reproduction*, 123, 281-289.

Givens, M.D., Heath, A.M., Brock, K.V., Brodersen, B.W., Carson, R.L., & Stringfellow, D.A. (2003). Detection of bovine viral diarrhoea virus in semen obtained after inoculation of seronegative postpubertal bulls. *American Journal of Veterinary Research*, 64, 428-434.

Givens, M.D., & Waldrop, J.G. (2004). Bovine viral diarrhoea virus in embryo and semen production systems. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 20, 21-38.

Glew, E.J., & Howard, C.J. (2001). Antigen-presenting cells from calves persistently infected with bovine diarrhoea virus, a member of the Flaviviridae, are not compromised in their ability to present viral antigen. *Journal of General Virology*, 82, 1677-1685.

Glew, E.J., Carr, B.V., Brackenbury, L.S., Hope, J.C., Charleston, B., & Howard, C.J. (2003). Differential effects of bovine viral diarrhoea virus on monocytes and dendritic cells. *Journal of General Virology*, 84, 1771-1780.

Greiser-Wilke, I., Grummer, B., & Moennig, V. (2003). Bovine viral diarrhoea eradication and control programmes in Europe. *Biologicals*, 31, 113-118.

Groenendaal, H., Galligan, D.T., & Mulder, H.A. (2004). An economic spreadsheet model to determine optimal breeding and replacement decisions for dairy cattle. *Journal of the American Dairy Science Association*, 87, 2146-2157.

Grooms, D.L., Ward, L.A., & Brock, K.V. (1996). Morphologic changes and immunohistochemical detection of viral antigen in ovaries from cattle persistently infected with bovine viral diarrhoea virus. *American Journal of Veterinary Research*, 57, 830-833.

Grooms, D.L., Brock, K.V., Pate, J.L., & Day, M.L. (1998). Changes in ovarian follicles following acute infection with bovine viral diarrhoea virus. *Theriogenology*, 49, 595-605.

Grooms, D.L., Brock, K.V., & Ward, L.A. (1998). Detection of bovine viral diarrhoea virus in the ovaries of cattle acutely infected with bovine viral diarrhoea virus. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 10, 125-129.

- Grooms, D.L. (1998). Role of bovine viral diarrhoea virus in the bovine respiratory disease complex. *Bovine Practitioners*, 32, 7-12.
- Grooms, D.L. (2004). Reproductive consequences of infection with bovine viral diarrhoea virus. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 20, 5-19.
- Grooms, D.L., & Bolin, A.C. (2005). Diagnosis of fetal loss caused by bovine viral diarrhoea virus and *Leptospira spp.* *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 21, 463-472.
- Grooms, D.L. (2006). Reproductive losses caused by bovine viral diarrhoea virus and leptospirosis. *Theriogenology*, 66, 624-628.
- Guerin, B., Chaffaux, St., Marquant Le Guienne, B., Allietta, M., & Thibier, M. (1992). IVF and IV culture of bovine embryos using semen from a bull persistently infected with BVD. *Theriogenology*, 37, 217.
- Gunn, G.J., Stott, A.W., & Humphry, R.W. (2004). Modelling and costing BVD outbreaks in beef herds. *The Veterinary Journal*, 167, 143-149.
- Gunn, G.J., Saatkamp, H.W., Humphry, R.W., & Stott, A.W. (2005). Assessing economic and social pressure for the control of bovine viral diarrhoea virus. *Preventive Veterinary Medicine*, 72, 149-162.
- Harasawa, R., Giangaspero, M., Ibata, G., & Paton, D.J. (2000). Giraffe strain of pestivirus: its taxonomic status based on the 59-untranslated region. *Microbiology Immunology*, 44, 915-921.
- Harding, M.J., Cao, X., Shams, H., Johnson, A.F., Vassilev, V.B., Gil, L.H., Wheeler, D.W., Haines, D., Sibert, G.J., Nelson, L.D., Campos, M., & Donis, R.O. (2002). Role of bovine viral diarrhoea virus biotype in the establishment of fetal infections. *American Journal of Veterinary Research*, 63, 1455-1463.
- Hermeyer, S.S., Antonis, A.F.G., Salt, J.S., & Brusckhe, C.J. (2004). The comparative efficacy of commercially available BVDV vaccines in cattle challenged with European BVDV Type 1. In *Proceedings from the Second European Symposium on BVDV (Bovine Viral Diarrhoea Virus) Control: Poster Session 3 - Strategies for BVDV control, 20-22 October 2004*, Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias, Nº 552, SUPL. 128, pp. 76.
- Holland, J., Spindler, K., Horodyski, F., Grabau, E., Nichol, S., & Vandepol, S. (1982). Rapid evolution of RNA genomes. *Science*, 215, 1577-1585.
- Holland, J.J., de la Torre, J.C., Clarke, D.K., & Duarte, E. (1991). Quantitation of relative fitness and great adaptability of clonal populations of RNA viruses. *Journal of Virology*, 65, 2960-2967.
- Houe, H., & Palfi, V. (1993). Estimation of herd incidence of infection with bovine virus diarrhoea virus (BVDV) in herds previously without animals persistently infected with BVDV. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 34, 133-137.
- Houe, H., Myrup-Pedersen, K., & Meyling, A. (1993). The effect of bovine virus diarrhoea virus infection on conception rate. *Preventive Veterinary Medicine*, 15, 117-123.
- Houe, H. (1995). Epidemiology of bovine viral diarrhoea virus. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 11, 521-547.

Houe, H., Baker, J.C., Maes, R.K., Wuryastuti, H., Wasito, R., & Ruegg, P.L. (1995). Prevalence of cattle persistently infected with bovine viral diarrhoea virus in 20 dairy herds in two counties in central Michigan and comparison of prevalence of antibody-positive cattle among herds with different infection and vaccination status. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 7, 321-326.

Houe, H. (1999). Epidemiological features and economical importance of bovine virus diarrhoea virus (BVDV) infections. *Veterinary Microbiology*, 64, 89-107.

Houe, H. (2003). Economic impact of BVDV infection in dairies. *Biologicals*, 31, 137-143.

Instituto Nacional de Estatística (2005). *Instituto Nacional de Estatística: Statistics Portugal*. Acedido em Out. 12, 2007, disponível em: http://www.ine.pt/portal/page/portal/PORTAL_INE/Destaques?DESTAQUESdest_boui=74003&DESTAQUESmodo=2

Italiani, F. (Ed.). (2006). *Marketing Farmacêutico*. Rio de Janeiro: Qualitymark Editora, Ltda.

Jee, J., DeGraves, F.J., Kim, T.Y., & Kaltenboeck, B. (2004). High prevalence of natural *Chlamydophila* species infection in calves. *Journal of Clinical Microbiology*, 42, 5664-5672.

Kafi, M., McGowan, M., & Jillella, D. (1994). The effect of bovine viral diarrhoea virus (BVDV) during follicular development on the superovulatory response of cattle. *Theriogenology*, 41, 223.

Kelling, C., Steffen, D., Cooper, V., Higuchi, D., & Eskridge, K. (2002). Effect of infection with bovine viral diarrhoea virus alone, bovine rotavirus alone, or concurrent infection with both on enteric disease in gnotobiotic calves. *American Journal of Veterinary Research*, 63, 1179-1186.

Kirkland, P.D., Richards, S.G., Rothwell, J.T., & Stanley, D.F. (1991). Replication of bovine viral diarrhoea virus in the bovine reproductive tract and excretion of virus in semen during acute and chronic infections. *The Veterinary Record*, 128, 587-590.

Kirkland, P., McGowan, M., & Mackintosh, S. (1993). Factors influencing the development of persistent infection of cattle with pestivirus. In *Proceedings of the second symposium on pestiviruses*, pp.117-121.

Kirkland, P.D., Mackintosh, S.G., & Moyle, A. (1994). The outcome of widespread use of semen from a bull persistently infected with pestivirus. *The Veterinary Record*, 135, 527-529.

Kirkland, P.D., McGowan, M.R., Mackintosh, S.G., & Moyle, A. (1997). Insemination of cattle with semen from a bull transiently infected with pestivirus. *The Veterinary Record*, 140, 124-127.

Kotler, P. (Ed.). (1994). *Marketing Management: Analysis, Planning, Implementation, and Control*. (8th ed.) Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice Hall.

Laboratórios Pfizer, Lda. (2002). *PFIZER – Página Principal*. Acedido em Nov. 27, 2007, disponível em <http://www.pfizer.pt/>

Lambot, M., Douart, A., Joris, E., Letesson, J.J., & Pastoret, P.P. (1997). Characterization of the immune response of cattle against non-cytopathic and cytopathic biotypes of bovine viral diarrhoea virus. *Journal of General Virology*, 78, 1041-1047.

Lindberg, A., Brownlie, J., Gunn, G., Houe, H., Moennig, V., Saatkamp, H., Sandvik, T., & Valle P. (2006). The control of bovine viral diarrhoea virus in Europe: today and in the future. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, 25, 961-979.

Liu, L., Lemkuhl, H.D., & Kaerberle, M.L. (1999). Synergistic effects of bovine respiratory syncytial virus and non-cytopathic bovine viral diarrhoea virus infection on selected bovine alveolar macrophage functions. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 63, 41-48.

Loken, T. (1995). Ruminant pestivirus infections in animals other than cattle and sheep. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 11, 597-614.

McClurkin, A.W., Littledike, E.T., Cutlip, R.C., Frank, G.H., Coria, M.R., & Bolin, S.R. (1984). Production of cattle immunotolerant to bovine viral diarrhoea virus. *Canadian Journal of Comparative Medicine and Veterinary Science*, 48, 156-161.

McGowan, M.R., Kirkland, P.D., Richards, S.G., & Littlejohns, I.R. (1993). Increased reproductive losses in cattle infected with bovine pestivirus around the time of insemination. *The Veterinary Record*, 133, 39-43.

Moennig, V., Eicken, K., Flebbe, U., Frey, H.-R., Grummer, B., Haas, L., Greiser-Wilke, I., & Liess, B. (2004). Implementation of two-step vaccination in the control of BVD. In *Proceedings from the Second European Symposium on BVDV (Bovine Viral Diarrhoea Virus) Control: Session 3 - Strategies for BVDV control, 20-22 October 2004*, Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias, N° 552, SUPL. 128, pp. 50-51.

Moerman, A., Straver, P.J., de Jong, M.C., Quak, J., Baanvinger, T., & van Oirschot, J.T. (1993). A long term epidemiological study of bovine viral diarrhoea infections in a large herd of dairy cattle. *The Veterinary Record*, 132, 622-626.

Munoz-Zanzi, C.A., Hietala, S.K., Thurmond, M.C., & Johnson, W.O. (2003). Quantification, risk factors, and health impact of natural congenital infection with bovine viral diarrhoea virus in dairy calves. *American Journal of Veterinary Research*, 64, 358-365.

Munoz-Zanzi, C.A., Thurmond, M.C., & Hietala, S.K. (2004). Effect of bovine viral diarrhoea virus infection on fertility of dairy heifers. *Theriogenology*, 61, 1085-1099.

Niskanen, R., Emanuelson, U., Sundberg, J., Larsson, B., & Alenius, S. (1995). Effects of infection with bovine virus diarrhoea virus on health and reproductive performance in 213 dairy herds in one county in Sweden. *Preventive Veterinary Medicine* 23, 229-237.

Niskanen, R., Lindberg, A., Larsson, B., & Alenius, S. (2000). Lack of virus transmission from bovine viral diarrhoea virus infected calves to susceptible peers. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 41, 93-99.

Niskanen, R., Alenius, S., Belak, K., Baule, C., Belak, S., & Voges, H. (2002). Insemination of susceptible heifers with semen from a non-viraemic bull with persistent bovine virus diarrhoea virus infection localized in the testes. *Reproduction in Domestic Animals*, 37, 171-175.

Niskanen, R., & Lindberg, A. (2003). Transmission of bovine viral diarrhoea virus by unhygienic vaccination procedures, ambient air, and from contaminated pens. *Veterinary Journal*, 165, 125-130.

Niza-Ribeiro, J., & Pereira, A. (2004). Epidemiological aspects of the infection and persistency of bovine virus diarrhoea virus in dairy farms. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*, 549, 41-51.

Niza-Ribeiro, J., Pereira, A., Souza, J., Madeira, H., Barbosa, A., & Afonso, C. (2005). Estimated BVDV-prevalence, -contact and -vaccine use in dairy herds in Northern Portugal. *Preventive Veterinary Medicine*, 72, 81-85.

Niza-Ribeiro, J. (2008). BVDV – Epidemiologia em Portugal e impacto económico das infeções por BVDV. In Pfizer Saúde Animal, *Proceedings do Simposium de Lançamento da vacina PregSure® BVD*, Lisboa, 21 de Junho de 2008, pp.11-16.

Olafson, P., MaCallum, A., & Fox, F. (1946). An apparently new transmissible disease of cattle. *Cornell Veterinary*, 36, 205-213.

Paton, D.J., Goodey, R., Brockman, S., & Wood, L. (1989). Evaluation of the quality and virological status of semen from bulls acutely infected with BVDV. *The Veterinary Record*, 124, 63-64.

Paton, D.J., Lowings, J.P., & Ramirez, G.C. (1994). Stability of the gp53 gene of a bovine viral diarrhoea virus isolated at different times from a persistently infected steer. *The British Veterinary Journal*, 150, 603–607.

Paton, D.J., Sands, J.J., Lowings, J.P., Smith, J.E., Ibata, G., & Edwards, S. (1995). A proposed division of the pestivirus genus using monoclonal antibodies, supported by cross-neutralisation assays and genetic sequencing. *Veterinary Research*, 26, 92–109.

Perler, L., Schweizer, M., Jungi, T.W., & Peterhans, E. (2000). Bovine viral diarrhoea virus and bovine herpesvirus-1 prime uninfected macrophages for lipopolysaccharide-triggered apoptosis by interferon-dependent and - independent pathways. *Journal of General Virology*, 81, 881-887.

Peterhans, E., Jungi, T.W., & Schweizer, M. (2003). BVD virus and innate immunity. *Biologicals*, 31, 107-112.

Pillars, R.B., & Grooms, D.L. (2002). Serologic evaluation of five unvaccinated heifers to detect herds that have cattle persistently infected with bovine viral diarrhoea virus. *American Journal of Veterinary Research*, 63, 499-505.

Portaria n.º 348/98 de 15 de Junho de 1998. *Diário da República n.º 135 – I Série-B*. Ministério da Saúde. Lisboa.

Portaria n.º 900/98 de 14 de Outubro de 1998. *Diário da República n.º 237 – I Série-B*. Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas e da Saúde. Lisboa.

Potgieter, L.N.D., McCracken, M.D., Hopkins, F.M., Walker, R.D., & Guy, J.S. (1984). Experimental production of bovine respiratory tract disease with bovine viral diarrhoea virus. *American Journal of Veterinary Research*, 45, 1582-1585.

Potter, M.L., Corstvet, R.E., Looney, C.R., Fulton, R.W., Archbald, L.F., & Godke, R.A. (1984). Evaluation of bovine viral diarrhoea virus uptake by preimplantation embryos. *American Journal of Veterinary Research*, 45, 1778-1780.

Quer, J., Hershey, C.L., Domingo, E., Holland, J.J., & Novella, I.S. (2001). Contingent neutrality in competing viral populations. *Journal of Virology*, 75, 7315–7320.

Qu, L., McMullan, L.K., & Rice, C.M. (2001). Isolation and characterization of noncytopathic pestivirus mutants reveals a role for nonstructural protein NS4B in viral cytopathogenicity. *Journal of Virology*, 75, 10651–10662.

Radostits, O.M., & Littlejohns, I.R. (1988). New concepts in the pathogenesis, diagnosis and control of diseases caused by the bovine viral diarrhoea virus. *Canadian Journal of Comparative Medicine and Veterinary Science*, 29, 513-528.

Radwan, G.S., Brock, K.V., Hogan, J.S., & Smith, K.L. (1995). Development of a PCR amplification assay as a screening test using bulk milk samples for identifying dairy herds infected with bovine viral diarrhoea virus. *Veterinary Microbiology*, 44, 77-92.

Rebuhn, W.C., French, T.W., Perdriest, J.A., Dubovi, E.J., Dill, S.G., & Karcher, L.F. (1989). Thrombocytopenia associated with acute bovine virus diarrhoea infection in cattle. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 3, 42-46.

Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de Março de 2004. *Jornal Oficial da União Europeia – L 378*. Parlamento Europeu e o Conselho da União Europeia. Bruxelas.

Renshaw, R.W., Ray, R., & Dubovi, E.J. (2000). Comparison of virus isolation and reverse transcription polymerase chain reaction assay for detection of bovine viral diarrhoea virus in bulk milk tank samples. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 12, 184-186.

Ridpath, J.F., Bolin, S.R., & Dubovi, E.J. (1994). Segregation of bovine viral diarrhoea virus into genotypes. *Virology*, 205, 66-74.

Ruiz-Jarabo, C.M., Árias, A., Baranowski, E., Escarmis, C., & Domingo, E. (2000). Memory in viral quasispecies. *Journal of Virology*, 74, 3543–3547.

Saliki, J.T., & Dubovi, E.J. (2004). Laboratory diagnosis of bovine viral diarrhoea virus infections. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 20, 69-83.

Sandvik, T. (2004). Progress of control and prevention programs for bovine viral diarrhoea virus in Europe. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 20, 151-169.

Sandvik, T., Greiser-Wilke, I., Graham, D., Lindberg, A., Berriatua, E., Fourichon, C., Mintiens, K., Houe, H., Moennig, V., Brownlie, J., Saatkamp, H., Scott, A., Humphry, R., & Gunn G. (2006). Position paper. EU Thematic Network on BVDV Control.

Scherer, C.F., Flores, E.F., Weiblen, R., Caron, L., Irigoyen, L.F., & Neves, J.P. (2001). Experimental infection of pregnant ewes with bovine viral diarrhoea virus type-2 (BVDV-2): effects on the pregnancy and fetus. *Veterinary Microbiology*, 79, 285-299.

Scottish Executive & Welsh Assembly Government [DEFRA] (2004). Animal health and welfare strategy for Great Britain. DEFRA, London.

Shewen, P.E. (1980). Chlamydial infection in animals: a review. *The Canadian Veterinary Journal*, 21, 2-11.

Siegler, H.H., Marschang, F., & Morscher, H. (1984). Beobachtungen u"ber Zusammenh"nge zwischen Virusinfektionen und boviner Mastitis. *Tiera"rztl. Umschau*. 39, 602–604.

Singh, E., Eaglesome, M., Thomas, F., Papp-Avidd, G., & Hare, W. (1982). Embryo transfer as a means of controlling the transmission of viral infections I. The in vitro exposure of preimplantation embryos to akabane virus, blue tongue virus, and bovine viral diarrhoea virus. *Theriogenology*, 17, 437-444.

Smith, D.R., & Grotelueschen, D.M. (2004). Biosecurity and biocontainment of bovine viral diarrhoea virus. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 20, 131-149.

Sørensen, J.T., & Østergaard, S. (2003). Economic consequences of postponed first insemination of cows in a dairy cattle herd. *Livestock Production Science*, 79, 145-153.

Sprecher, D., Baker, J., Holland, R., & Yamini, B. (1991). An outbreak of fetal and neonatal losses associated with the diagnosis of bovine viral diarrhoea virus in a dairy herd. *Theriogenology*, 36, 567-606.

Ssentongo, Y., Johnson, R., & Smith, J. (1980). Association of bovine viral diarrhoea-mucosal disease virus with ovaritis in cattle. *Austrian Veterinary Journal*, 56, 272-273.

Stilwell, G. & Matos, M. (2003). *Doença Respiratória Bovina*. Lisboa: Pfizer Saúde Animal.

Stilwell, G. (2008). Diagnóstico do BVDV em circunstâncias práticas. In Pfizer Saúde Animal, *Proceedings do Simposium de Lançamento da vacina PregSure® BVD*, Lisboa, 21 de Junho de 2008, pp.9-11.

Stilwell, G. (2008). Pátogénese do BVDV: Efeitos sobre a fertilidade e gestação. In Pfizer Saúde Animal, *Proceedings do Simposium de Lançamento da vacina PregSure® BVD*, Lisboa, 21 de Junho de 2008, pp.7-9.

Stokstad, M., & Loken, T. (2002). Pestivirus in cattle: experimentally induced persistent infection in calves. *Journal of Veterinary Medicine Series B*, 49, 494-501.

Storz, J., McKercher, D.G., Howarth, J.A., & Straub, O.C. (1960). The isolation of a viral agent from epizootic bovine abortion. *Journal of the American Veterinary Medicine Association*, 137, 509-514.

Taylor, L.F., Janzen, E.D., Ellis, J.A., van den Hurk, J.V., & Ward, P. (1997). Performance, survival, necropsy, and virological findings from calves persistently infected with the bovine viral diarrhoea virus originating from a single Saskatchewan beef herd. *The Canadian Veterinary Journal*, 38, 29-37.

Teichmann, U., Liebler-Tenorio, E., & Pohlenz, J.F. (2000). Ultrastructural changes in follicles of small-intestinal aggregated lymphoid nodules in early and advanced phases of experimentally induced mucosal disease in calves. *American Journal of Veterinary Research*, 61, 174-182.

Thomas, M. (Ed.). (1991). *Dicionário de Marketing*. (1ª edição). Lisboa: Edições Sílabo, Lda.

Toth, R.L., Nettleton, P.F., & McCrae, M.A. (1999). Expression of the E2 envelope glycoprotein of bovine viral diarrhoea virus (BVDV) elicits virus-type specific neutralising antibodies. *Veterinary Microbiology*, 65, 87-101.

Valle, P.S. (2005). Welcome to BVDV-Control.org. *Website of the EU Thematic Network on BVDV Control in Europe*. Norwegian School of Veterinary Sciences, Oslo. Disponível em: <http://www.bvdv-control.org>.

Van Campen, H., Ridpath, J., Williams, E., Cavender, J., Edwards, J., Smith, S., & Sawyer, S. (2001). Isolation of bovine viral diarrhoea virus from a free-ranging mule deer in Wyoming. *Journal of Wildlife Diseases*, 37, 306-3011.

Van Metre, D., Tennant, B.C., & Whitlock, R.H. (2008). Infectious Diseases of the Gastrointestinal Tract: Infectious Diseases of the Gastrointestinal Tract – Adults: Bovine Virus Diarrhoea. In T.J. Divers & S.F. Peek, *Rebhun's Diseases of Dairy Cattle*. (2nd ed.). (pp. 258-273). St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier.

Vilcek, S., Alenius, S., Paton, D.J., Mittelholzer, C., & Belak, S. (1999). Genetic clustering of bovine viral diarrhoea viruses in cattle farms: genetic identification and analysis of viruses directly from cattle sera. *Veterinary Journal*, 158, 33–38.

Vilcek, S., Paton, D.J., Durkovic, B., Strojny, L., Ibata, G., Moussa, A., Loitsch, A., Rossmann, W., Vega, S., Scicluna, M.T., & Paifi, V. (2001). Bovine viral diarrhoea virus genotype 1 can be separated into at least eleven genetic groups. *Archives of Virology*, 146, 99–115.

Vilcek, S., Durkovic, B., Kolesarova, M., Paton, D.J., Mishra, N., & Mahony, T. (2004). Genetic diversity of BVDV: consequences for classification and molecular epidemiology. In *Proceedings from the Second European Symposium on BVDV (Bovine Viral Diarrhoea Virus) Control: Session 1 - Virus properties and diagnostic assays relevant for control of BVDV, 20-22 October 2004*, Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias, Nº 552, SUPL. 128, pp. 40-41.

Virakul, P., Fahning, M., Joo, H., & Zemjanis, R. (1988). Fertility of cows challenged with a cytopathic strain of bovine viral diarrhoea virus during an outbreak of spontaneous infection with a noncytopathic strain. *Theriogenology*, 29, 441-449.

Voges, H., Horner, G.W., Rowe, S., & Wellenberg, G.J. (1998). Persistent bovine pestivirus infection localized in the testes of an immuno-competent, non-viraemic bull. *Veterinary Microbiology*, 61, 165-175.

Waage, S. (2000). Influence of new infection with bovine virus diarrhoea virus on udder health in Norwegian dairy cows. *Preventive Veterinary Medicine*, 20, 123-135.

Waldvogel, A.S., Hediger-Withaler, B.M., Eicher, R., Zakher, A., Zarlenga, D.S., & Gasbarre, L.C. (2000). Interferon-c and interleukin-4 mRNA expression by peripheral blood mononuclear cells from pregnant and non-pregnant cattle seropositive for bovine viral diarrhoea virus. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 77, 201-212.

Ward, G.M., Roberts, S.J., McEntee, K., & Gillespie, J.H. (1969). A study of experimentally induced bovine viral diarrhoea-mucosal disease in pregnant cows and their progeny. *Cornell Veterinary*, 59, 525-538.

Wellenberg, G.J., van der Poel, W.H.M. & Van Oirschot, J.T. (2002). Viral infections and bovine mastitis: a review. *Veterinary Microbiology*, 88, 27-45.

Wittum, T.E., Grotelueschen, D.M., Brock, K.V., Kvasnicka, W.G., Floyd, J.G., & Kelling, C.L. (2001). Persistent bovine viral diarrhoea virus infection in US beef herds. *Preventive Veterinary Medicine*, 49, 83-94.

ANEXOS

Anexo 1 - PUBLICIDADE

Anúncio institucional publicado na edição de Novembro/Dezembro de 2007 da RVM



Regulamento do Prémio “Pfizer Saúde Animal - Caso Clínico do Ano”

ART. 1º

A Pfizer Saúde Animal, adiante designada por Pfizer, em colaboração com a Revista Veterinary Medicine, adiante designada RVM, com o objectivo de incentivar os médicos veterinários a partilharem os seus casos clínicos, atribuirá, anualmente, um prémio denominado Prémio “Pfizer Saúde Animal Caso Clínico do Ano”.

ART. 2º

O Prémio “Pfizer Saúde Animal Caso Clínico do Ano”, adiante designado Prémio, destina-se a premiar, em cada ano, um trabalho que, de acordo com os critérios definidos pelo Júri de selecção, melhor descrever um caso de boa prática clínica em ruminantes, em qualquer das suas vertentes, e que prime pela sua originalidade e sirva de exemplo para os leitores.

1. O prémio não pode ser fraccionado. O seu valor pecuniário é da responsabilidade da Pfizer e tem o valor de 1.500 euros (mil e quinhentos euros).
2. Em cada edição da RVM, será publicado um caso clínico, desde que cumpra os critérios definidos pelo Júri, ao qual será atribuído um valor pecuniário de 150 euros (cento e cinquenta euros).
3. Esse trabalho, é seleccionado entre todos aqueles que estejam disponíveis até 3 semanas antes da publicação da respectiva edição. Para a última edição o prazo limite é, em cada ano, o dia 15 de Outubro.
4. No final de cada ano, será seleccionado, entre os trabalhos referidos nos parágrafos anteriores, o caso clínico do ano, ao qual será atribuído o Prémio “Pfizer Saúde Animal Caso Clínico do Ano”.
5. A Pfizer em conjunto com a RVM, para efeitos de divulgação do premiado, poderá organizar uma cerimónia de entrega do Prémio, a qual será publicitada através da RVM.
6. Sem prejuízo do definido no parágrafo anterior, o vencedor será anunciado na primeira edição do ano seguinte aquele a que o Prémio diga respeito, com o devido relevo.

ART. 3º

A abertura do Prémio é publicitada, anualmente, na edição de Novembro/Dezembro da RVM. Os originais dos trabalhos devem ser entregues ou enviados para a RVM, o mais tardar até 15 de Outubro do ano seguinte à publicação, redigidos em português, de acordo com as normas preconizadas pela RVM para a redacção de artigos a publicar na revista.

1. A admissão é reservada a médicos veterinários possuidores de Cédula Profissional emitida pela OMV, que apresentem trabalhos sobre a sua prática clínica de ruminantes.
2. Não serão admitidos a concurso trabalhos identificados no todo ou em parte com o texto de teses de Licenciatura, Mestrado ou Doutoramento ou de artigos de revisão bibliográfica.
3. Não serão admitidos a concurso trabalhos que possam ser considerados no âmbito de projectos de Investigação & Desenvolvimento ou que, de alguma forma, contenham indicações, informação técnica ou outra, susceptíveis de enquadrar elementos comparativos entre produtos e/ou marcas comerciais.
4. Compete à RVM organizar e manter, em colaboração com a Pfizer, um “processo de Concurso” que será constituído por todos os documentos a ele referentes.

ART. 4º

O Júri é formado por 3 membros designados, respectivamente pela RVM (1), pela Pfizer (1) e 1 de comum acordo entre as duas entidades.

Os membros do Júri escolherão entre si aquele que será o Presidente. Em caso de empate, o Presidente tem voto de qualidade.

1. Os funcionários da Pfizer, o Director e os membros do Conselho Científico da RVM e os membros do Júri não podem concorrer ao Prémio.

ART. 5º

O Júri poderá, de acordo com os critérios estabelecidos, considerar não existirem trabalhos para publicação numa ou mais edições da RVM. O Prémio, no entanto, só não será atribuído se não for publicado nenhum trabalho nas edições da RVM desse ano.

1. No caso de não atribuição no todo ou em parte dos valores pecuniários destinados a este Prémio, é responsabilidade da Pfizer determinar o destino a dar a esses quantitativos, devendo informar a RVM dessa decisão.

ART. 6º

Os trabalhos publicados são pertença da RVM e não podem ser reproduzidos noutra qualquer publicação sem autorização prévia da RVM.

1. Os trabalhos concorrentes, não publicados, serão devolvidos aos autores respectivos, mediante solicitação destes.

Anúncio do produto Draxxin na edição de Novembro/Dezembro de 2007 da RVM

**A PROTECÇÃO PROLONGADA
GARANTE RESULTADOS CONSISTENTES**

No Tratamento e Controlo da Doença Respiratória Bovina, incluindo *Mycoplasma bovis*

Draxxin®
Uma Injecção, um tratamento completo.

Draxxin é um medicamento veterinário que contém o princípio ativo florfenicol, pertencente à classe dos antibióticos. É indicado para o tratamento e controlo da Doença Respiratória Bovina (DRB), incluindo Mycoplasma bovis, em vacas e touros. O tratamento deve ser iniciado o mais cedo possível após o diagnóstico. A duração do tratamento é de 5 dias, com uma única injeção intramuscular por dia. O medicamento deve ser utilizado de acordo com as instruções do folheto informativo. Não deve ser utilizado em animais com infeção por Mycoplasma bovis. O uso de Draxxin pode causar efeitos secundários, incluindo alterações de comportamento, anorexia, vômito, diarreia e alterações de peso. Em caso de suspeita de efeitos secundários, deve ser interrompido o tratamento e o animal deve ser observado. O medicamento deve ser armazenado em local fresco e seco, protegido da luz. Deve ser utilizado até ao prazo de validade indicado no rótulo. O medicamento deve ser descartado de acordo com as normas de segurança. Não deve ser utilizado em animais com infeção por Mycoplasma bovis. O uso de Draxxin pode causar efeitos secundários, incluindo alterações de comportamento, anorexia, vômito, diarreia e alterações de peso. Em caso de suspeita de efeitos secundários, deve ser interrompido o tratamento e o animal deve ser observado. O medicamento deve ser armazenado em local fresco e seco, protegido da luz. Deve ser utilizado até ao prazo de validade indicado no rótulo. O medicamento deve ser descartado de acordo com as normas de segurança. Não deve ser utilizado em animais com infeção por Mycoplasma bovis.

Pfizer Saúde Animal

Anexo 2 – MARKETING DIRECTO

Mailing Rispoval™ Pasteurella 25 doses



Exterior

Interior

E-mail de Boas Festas Draxxin



“Uma Injecção, Um Tratamento Completo”

E-mails



Poster

Dia 17 de Outubro
Uma injeção, um tratamento completo!

Palestra Pfizer Saúde Animal pelas 14:30h no auditório da tua faculdade.

Agenda

- 14.00h Início de trabalhos
- 14.30h Convenia
- 15.00h Rimadyl Bovinos
- 15.30h A180
- 16.00h Coffee Break
- 16.15h Draxxin
- 16.45h Naxcel

Confirma a tua presença
envia um e-mail com o teu nome e número de aluno para:
saudeanimal.portugal@pfizer.com
Todos os participantes terão direito a certificado e a um prémio surpresa.

Pfizer Saúde Animal

Anexo 3 – MERCHANDISING

Campanha “Cuidado Extra”

A FERTILIDADE começa com um Útero Saudável

Detectar a infeção cedo é fácil! podemos reduzir o prejuízo causado pela infertilidade tratando a metrite pós-parto precocemente.

Quer saber mais?
Contacte o seu médico veterinário para saber mais acerca do Cuidado Extra que pode dar às suas vacas no pós-parto.

Como estão as suas vacas nos 10 dias pós-parto?

Qual é a temperatura?
Temperaturas superiores a 39,5°C podem ser um indicador de metrite no início da lactação.

Como é a água?
A falta de água pode ser um indicador de metrite.

Qual é a descarga vaginal?
Descarga vaginal espessa e fétida, vermelha e escarlatilhada pode ser um indicador de metrite.

Como é o leite que a vaca produz?
A redução da produção de leite pode ser um indicador de metrite.

Qual é o aspecto do útero?
Um aspecto doente e desidratado pode ser um indicador de metrite.

Dê às suas vacas o CUIDADO EXTRA de que precisam!

Quais destes sinais podem indicar que a vaca tem metrite?
 Temperatura elevada
 Descarga vaginal anormal
 Diminuição da produção de leite
 Útero desidratado

Qual o valor da temperatura indicadora de que a vaca tem metrite?
 superior a 39°C
 superior a 39,5°C
 superior a 40°C
 superior a 40,5°C

Nome: _____
 Endereço: _____
 Contacto: _____

GANHE ESTE TERMÓMETRO BASTA RESPONDER AO QUESTIONÁRIO

Envie o seu formulário no balcão a receber um termómetro da Pfizer Saúde Animal

CUIDADO EXTRA

GANHE ESTE TERMÓMETRO BASTA RESPONDER AO QUESTIONÁRIO

Folheto

GANHE ESTE TERMÓMETRO BASTA RESPONDER AO QUESTIONÁRIO

CUIDADO EXTRA

Porta-folhetos

CUIDADO EXTRA

METRITE IDENTIFICAR CEDO PREVIENE COMPLICAÇÕES FUTURAS

Guia de diagnóstico

- 1. Veja a temperatura frequentemente nos seus recém-paridos. Qualquer temperatura acima de 39,5°C deve levar a mais investigações.
- 2. Analise a ingestão e o preenchimento do rumem nos 10 dias de lactação.
- 3. Examine a descarga vaginal ao nível da coc, após a comêntica. Logo após o parto, a aparência normal da descarga vaginal é espessa, mucosa e o odor não é desagradável. Uma descarga anormal tem mau odor, é espessa e vermelha a escarlatilhada.
- 4. Detente, o mais cedo possível, sinais de perda de vitalidade.
- 5. Verifique se há quebras na produção de leite que possa indicar doença.
- 6. Examine o aspecto da vulva e da vagina (inflamação). A saída de leite pode indicar uma presença anormal - não lavada, como sinal de desconforto.
- 7. Dê especial atenção aos animais com maior risco (breedings de membranas frágeis, parto assistido, hipocalcémia, gemetas ou vitelós metéctos). Procure os sinais observados nos exames e dê-lhes o tratamento para brúceas as vacas.

Contacte o seu veterinário se encontrar um ou mais destes sinais.

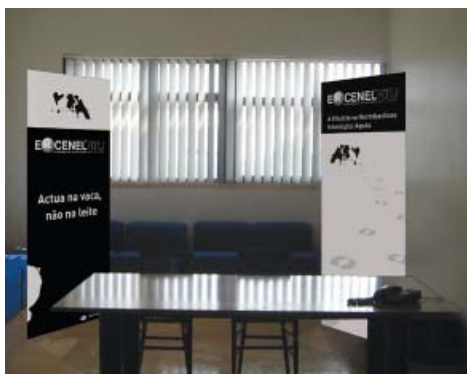
CUIDADO EXTRA

Destacável

Anexo 4 – REUNIÕES TÉCNICAS

Workshop de Patologia Podal

Peças promocionais



Convite para o jantar (frente e verso, respectivamente)

Palestra para os clientes dos médicos veterinários



Convite (frente e verso, respectivamente)

Anexo 5 – REUNIÕES DE CICLO

Apresentação do material promocional e técnico “Manual das Mamites”



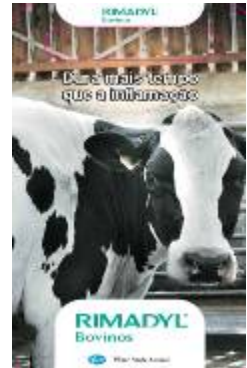
Protótipo: do tipo pasta de mão, com três literaturas (de produtos que tem sinergias para o tratamento da mamite clínica) no interior em divisões próprias, dum lado, e um mini-manual técnico (“Como tratar rapidamente a mamite clínica”), do outro.



Capa da literatura do Advocin 180



Capa da literatura do Synulox



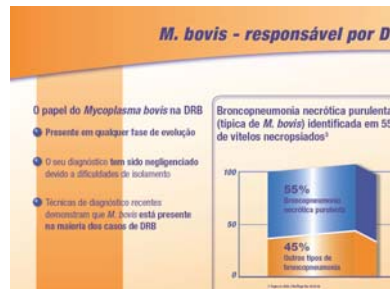
Capa da literatura do Rimadyl

Segmentação das literaturas do Draxxin com nova indicação (*Mycoplasma bovis*)

Carne (feedlots e extensivo)



Capa



Interior



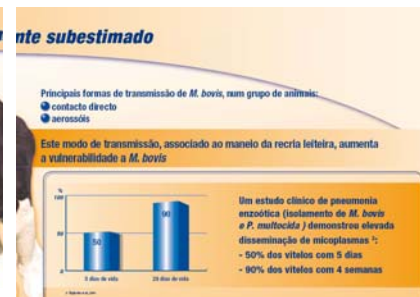
Leite (recria)



Capa



Interior



Anexo 6 – EVENTOS

Prémio Pfizer Melhor Aluno de CEP

Convite



Press Release

Celebração do Fim de Curso Medicina Veterinária 2002/2007 — Entrega do Prémio “Melhor Aluno CEP”

Em 2007, a Pfizer Saúde Animal (PSA) introduziu no seu plano de iniciativas de âmbito institucional, o “Prémio Melhor Aluno de Clínica de Espécies Pecuárias”.



A divulgação do prémio foi feita em todas as Universidades que, em 2006/07, leccionaram o 5º ano do Curso de Medicina Veterinária: FMV-UTL, Universidade de Évora, ICBAS, UTAD e Escola Universitária Vasco da Gama.

Para oficializar a entrega do prémio e homenagear os vencedores, a PSA organizou no último dia 26 de Outubro, em Lisboa, na Quinta Casal de Paulos, a Celebração do Fim de Curso de Medicina Veterinária 2002/2007. Vencedores: João Marques (ICBAS); Ana Isabel Ferreira (UTAD); João Brandão (UTAD); Maria José Guimarães (UTAD); Patrício Carvalho (UTAD); Ana Petra Costa (EUVG); Vanessa Arede (EUVG); Clara Ferreira (FMV-UTL); Diana Vieira (FMV-UTL); Joana Leite (FMV-UTL); Sofia Cabral (FMV-UTL); Vera Carvalho (FMV-UTL); Gonçalo Lucena (FMV-UTL); Ana Sofia Alves (U. Évora); Cláudia Gandeias (U. Évora); Sofia Piteira (U. Évora); Tiago Lourenço (U. Évora).

O evento contou com a participação de alunos e docentes de todas as Universidades que aderiram ao projecto assim como de algumas individualidades ligadas à profissão médico-veterinária, o Dr. José Resende (Bastonário da O.M.V) e o Dr. Sales Henriques (Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas). Estiveram também presentes os dois médicos veterinários que integraram a Seleção Nacional de Rugby no Mundial de França 2007 e que foram homenageados neste evento: Luís Pissarra e Rui Pedro Cordeiro.

Para assinalar o momento foram distribuídas, por todos, bolas de rugby autografadas pelos dois jogadores da selecção nacional o que constituiu um dos pontos altos da festa.

Para compreender melhor as motivações que levam à realização deste tipo de iniciativas pela PSA, entrevistámos o responsável da unidade de negócios dos ruminantes, Dr. Mário Hilário.

Veterinary Medicine (VM): Em que consiste o prémio CEP?

Dr. Mário Hilário (MH): O prémio CEP é uma recom-

pensa monetária, 1000 euros, para entregar ao aluno ou alunos com melhor classificação na disciplina de Clínica de Espécies Pecuárias, no ano lectivo 2006/2007, de cada Faculdade inserida no projecto.

VM: Como foi a receptividade das universidades e o relacionamento com os docentes?

MH: Foi bastante positiva e proveitosa. Para os professores, esta, é também uma iniciativa muito favorável, uma vez que estimula a motivação dos alunos e incentiva-os a aplicarem-se mais na disciplina.

VM: Qual é a grande mais valia da atribuição de um prémio deste género?

MH: Creio que conseguimos reforçar a nossa imagem como empresa inovadora, que quer estar junto do futuro da profissão veterinária. Pretendemos ajudar os novos colegas no seu desenvolvimento profissional, contribuir para o seu aperfeiçoamento técnico ao longo da vida, promover reconhecimento e criar emoções, que hoje em dia se torna cada vez mais imperativo.

VM: Quanto ao evento que decorreu no passado dia 26 de Outubro...

MH: Foi um verdadeiro sucesso, resultado do trabalho de equipa que é uma constante na Divisão de Saúde Animal dos Laboratórios Pfizer. A festa foi para os alunos e eles souberam retribuir uma vez que foram responsáveis por uma noite cheia de emoções e partilha de valores. Acho que dificilmente os intervenientes esquecerão o que aconteceu.

VM: Quando fala em partilha de valores, tem algo a ver com os médicos veterinários da selecção nacional de Rugby?

MH: Sem dúvida... a sua presença e a forma como partilharam os seus ideais, a maneira como encararam a cada desafio na vida profissional, pessoal e desportiva são um exemplo para os mais jovens que dentro em breve vão entrar na vida activa e iniciar a carreira de médico veterinário.

VM: Pensam continuar no ano que vem?

MH: Com certeza. Este tipo de iniciativas valorizam a profissão, incentivam os mais novos e vai ao encontro da missão da Pfizer Saúde Animal: inovar, apostar na investigação e na formação da comunidade médico-veterinária através dos nossos produtos e serviços.

Fonte: Pfizer

Anexo 7 – PATROCÍNIOS

XII Jornadas da Associação Portuguesa de Buiatria

Como nasceu a ideia...



-Estudo realizado no R.U.

- Atitudes face á dor na mamite

E se fizéssemos algo semelhante abrangendo outras patologias causadoras de dor nos bovinos??

Desenho do Projecto



1 - Elaboração de questionários presenciais onde é pedida a opinião dos MV (amostra obtida por meios estatísticos relativamente a situações de dor)

2- Tratamento estatístico dos dados recolhidos

3- Revelação dos resultados e conclusões – Jornadas APB

Guião da Visita

Questionário

Perguntas escolha múltipla

Fármacos

Classificação da dor

A dor e a produção

Anexo 8 – RCM integral da vacina PregSure® BVD

DENOMINAÇÃO COMERCIAL

PregSure® BVD

Vacina inactivada contra o vírus BVD, em bovinos.

COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Quantidade por dose de 2 ml

Substância Activa:

Vírus inactivado da BVD (Diarreia Viral Bovina), estirpe citopática 5960, para induzir um título de sero-neutralização médio em cobaios no mínimo de 5.6log₂.

Adjuvante:

Procision-A®: 0.164 ml/dose de vacina

Composição do Procision-A™ (por ml)

Quil A: 3.05 mg

Colesterol: 3.05 mg

Base de Amphigen: 0.076 ml

Drakeol 5 (parafina líquida): 0.228 ml

Excipientes:

Tiomersal: 0.18 mg

FORMA FARMACÉUTICA

Emulsão injectável.

PROPRIEDADES IMUNOLÓGICAS

Para estimular a imunidade activa contra o vírus da Diarreia Viral Bovina (BVDV) em vacas e novilhas. Classificação ATC Vet: QI02AA01. A vacina tem uma capacidade alargada para induzir sero-neutralização cruzada contra várias estirpes europeias actuais de BVDV tipo 1, avaliada por neutralização viral *in vitro*. Também está demonstrada sero-neutralização cruzada, em menor grau, contra estirpes de BVDV tipo 2.

INFORMAÇÕES CLÍNICAS

Espécies alvo

Bovinos em idade de reprodução (vacas e novilhas)

Indicações terapêuticas

Para imunização activa de bovinos fêmeas para prevenir a infecção transplacentária por BVDV tipo 1 e o nascimento de vitelos persistentemente infectados por BVDV tipo 1. Não foi demonstrada eficácia clínica para estirpes de BVDV tipo 2.

Início de imunidade: a conclusão do programa de primovacinação até, pelo menos, 14 dias antes da cobrição ou inseminação garante protecção durante o período de risco de infecção transplacentária.

Duração de imunidade: 12 meses.

Posologia e modo de administração

Agitar o frasco e administrar assepticamente a novilhas e vacas, por via subcutânea, a dose de 2ml.

Programa de vacinação:

Primovacinação: Administrar por via subcutânea duas doses de 2ml com um intervalo de 3 semanas entre cada uma. Para se obter a protecção fetal desde o primeiro dia de concepção, o programa de vacinação deve estar completado pelo menos 14 dias antes da cobrição ou da inseminação.

Revacinação: A revacinação com uma só dose, 12 meses após a primovacinação, demonstrou estimular uma resposta imune similar à obtida na primovacinação.

Contra-Indicações

Não vacinar animais doentes.

Reacções adversas

A administração da vacina poderá ser seguida de um aumento ligeiro da temperatura durante um período máximo de quatro dias, o qual não está associado a qualquer doença clínica.

A maioria dos animais demonstrou tumefacções inflamatórias locais até um máximo de 20 cm de diâmetro, as quais poderão ser quentes, firmes e sensíveis à palpação. Estas reacções usualmente resolvem-se num prazo de 14 dias e, excepcionalmente, em 20 dias. Em estudos de administração repetida, quando uma terceira dose foi administrada pouco tempo após as duas doses primovacinais recomendadas, foram observadas, particularmente em vacas gestantes, no local da injeção, reacções de magnitude superior. Como parte da reacção imunitária pós-vacinal, poderá ocorrer infiltração por células inflamatórias e/ou fibrose no tecido dérmico no local de injeção, durando pelo menos 14 dias.

Precauções especiais de utilização

Nenhumas.

Utilização durante a gestação e lactação

A administração desta vacina a animais em lactação e em qualquer fase da gestação é segura. Podem observar-se pequenas reduções na produção leiteira imediatamente após a vacinação. A utilização desta vacina durante a gestação não demonstrou quaisquer outros efeitos, para além dos referidos na secção "reacções adversas".

Interacções

Não existe informação disponível sobre a segurança e eficácia da utilização concomitante desta vacina com qualquer outro produto.

Posologia e modo de administração

Agitar o frasco e administrar assepticamente a novilhas e vacas, por via subcutânea, a dose de 2ml.

Programa de vacinação:

Primovacinação: Administrar por via subcutânea duas doses de 2ml com um intervalo de 3 semanas entre cada uma. Para se obter a protecção fetal desde o primeiro dia de concepção, o programa de vacinação deve estar completado pelo menos 14 dias antes da cobrição ou da inseminação.

Revacinação: A revacinação com uma só dose, 12 meses após a primovacinação, demonstrou estimular uma resposta imune similar à obtida na primovacinação.

Sobredosagem

Após a administração de uma dose dupla de vacina, não foram observados outros efeitos, para além dos mencionados na secção “reações adversas”.

Precauções Especiais para as espécies alvo

Nenhumas.

Intervalo de segurança

Zero dias.

Advertências Especiais a adoptar pela pessoa que manipula ou administra o produto aos animais

Para o utilizador:

Este medicamento contém óleo mineral. A auto-injecção acidental pode provocar dor violenta e tumefacção, em particular se injectado numa articulação ou dedo, podendo, em casos raros, resultar na perda do dedo afectado, caso não sejam prestados cuidados médicos imediatos.

Se for acidentalmente injectado com este medicamento, mesmo que numa pequena quantidade, procure aconselhamento médico imediato e leve consigo o folheto informativo.

Se a dor persistir por mais de 12 horas após o exame médico, deve procurar aconselhamento médico novamente.

Para o médico:

Este medicamento contém óleo mineral. Mesmo com uma pequena quantidade, a injecção acidental deste medicamento oleoso, pode causar tumefacção intensa que pode, por exemplo, resultar em necrose isquémica e mesmo perda do dedo. São necessários cuidados médicos especializados e imediatos que podem incluir incisão e irrigação rápidas da área injectada, especialmente se houver envolvimento da polpa do dedo ou tendão.

PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

Incompatibilidades

Não misturar com qualquer outro medicamento imunológico/vacina.

Prazo de Validade

Prazo de validade para frascos não abertos: 36 meses.

Prazo de validade, após abertura do frasco: 10 horas.

Precauções particulares de conservação

Conservar ao abrigo da luz entre +2°C e +8°C. Não congelar. Durante o período de conservação pode aparecer um ligeiro depósito de cor escura.

Natureza e conteúdo do recipiente

Fracos de vidro de tipo I com 5 ou 25 doses de componente líquida contendo, respectivamente, 10 ou 50 ml.

As embalagens destinadas à venda contêm 1 frasco de 5 doses ou 1 frasco de 25 doses.

Precauções especiais para a eliminação do medicamento não utilizado ou dos seus desperdícios, caso existam

Recipientes vazios ou parcialmente utilizados devem ser eliminados de acordo com a legislação em vigor.

Titular da autorização de Autorização de Introdução no Mercado

Laboratórios Pfizer, Lda,
Lagoas Park – Edifício 10
2740-271 Porto Salvo

Portugal

Número de Autorização de Introdução no Mercado: nº 799/08 RIVPT

Só pode ser administrado pelo médico veterinário.

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

® Marca Registada

Anexo 9 – Tipo de vacinas utilizadas na região do EDM (2003)

Vacina (s) utilizada (s)	Fr	Fr %
Monovalente IBR	14	17%
Monovalente BVD	2	2%
Monovalente BVD + Monovalente IBR	4	5%
Convencionais (IBR + BVD + PI3 + BRSV)	51	63%
Convencionais (PI3 + BRSV)	1	1%
Monovalente BVD + Convencional (IBR + BVD + PI3 + BRSV)	1	1%
Monovalente IBR + Convencional (IBR + BVD + PI3 + BRSV)	3	4%
Monovalente IBR + Convencional (PI3 + BRSV)	1	1%
Monovalente IBR + Monovalente BVD + Convencional (IBR + BVD + PI3 + BRSV)	1	1%
Monovalente IBR + Monovalente BVD + Convencional (PI3 + BRSV)	2	2%
Não sabe	1	1%
Total	81	100%

Anexo 10 – Prevalências de infecção por IBR, BVDV, PI3 e BRSV (2003)

	Suspeitas de infecção por IBR (%)	Suspeitas de infecção por BVDV (%)	Suspeitas de infecção por PI3 (%)	Suspeitas de infecção por BRSV (%)
Explorações da região EDM	78,2	60,1	97,3	93,7
Explorações da OPP do Litoral Alentejano	51,7	59,1	92,8	81,1
Explorações da OPP de Monforte	81,4	56,1	95,9	91,8
Explorações da OPP de Montemor-o-Novo	69,4	89,6	89,1	85,7

Anexo 11 – Palestra para os clientes associados da OPP Campo Branco





Controlo da fertilidade e saúde reprodutiva em vacadas de extensivo

Liliana Mendonça da Silva
Miguel Matos
Mário Hilário
Castro Verde, 12 de Dezembro de 2007



Agenda

1. Tendências no mercado da carne
 1. Objectivos produtivos
2. Possibilidades de manejo da vacada reprodutora
 1. Época de partos; vantagens
3. Principais doenças infecciosas reprodutivas
 1. Virais
 - Impacto económico e prevalências
 2. Outros agentes
4. Conclusões




4. Conclusões

Controlo reprodutivo/ época de partos



Como começar quando se tem partos dispersos?

✓ Mudança para época de partos não pode ser radical...



- 1) Definir o período do ano em que habitualmente há menos partos
- 2) Qual o período de cobrições correspondente ?

Separar os touros neste período
Encurtar período de cobrições até à duração e momento óptimos



Controlo da fertilidade

Saúde reprodutiva

Mudança de atitude produtiva

- ✓ Rentabilização de recursos
- ✓ Calendarização/ optimização de protocolos

... Com os **objectivos absolutos** em mente:

- ✓ 1 vitelo por vaca todos os anos
- ✓ Lotes de desmame homogéneos



Anexo 12 – Teaser acerca da PregSure no I Ciclo do Cattle team de 2008



Sumário

- Características do Vírus da Diarreia Viral Bovina (BVDV)
- Fisiopatologia associada ao BVDV
 - Transmissão horizontal
 - Transmissão vertical
- Vitelos Persistentemente Infectados (P.I.)
- Objectivos Vacinação
- Descrição da PregSure® BVD
- Principais Atributos
- Adjuvante Precision A
- Modo de Acção

SUMÁRIO

- 1) ANÁLISE MERCADO
- 2) DESCRIÇÃO MERCADO ENVOLVENTE
- 3) ANÁLISE SWOT
- 4) VANTAGENS COMPETITIVAS
- 5) ESTRATÉGIA
 - 5.1- Posicionamento
 - 5.2- Proposta vacinal simples
 - 5.3- Proposta vacinal associada
 - 5.4- Decisões Estratégicas
- 6) PLANO DE ACÇÃO (Calendarização)

Anexo 13 – Artigo para a revista “Notícias Limousine”

O Impacto do BVDV na Fertilidade e as suas Repercussões Económicas

Liliana Mendonça da Silva

Miguel Matos

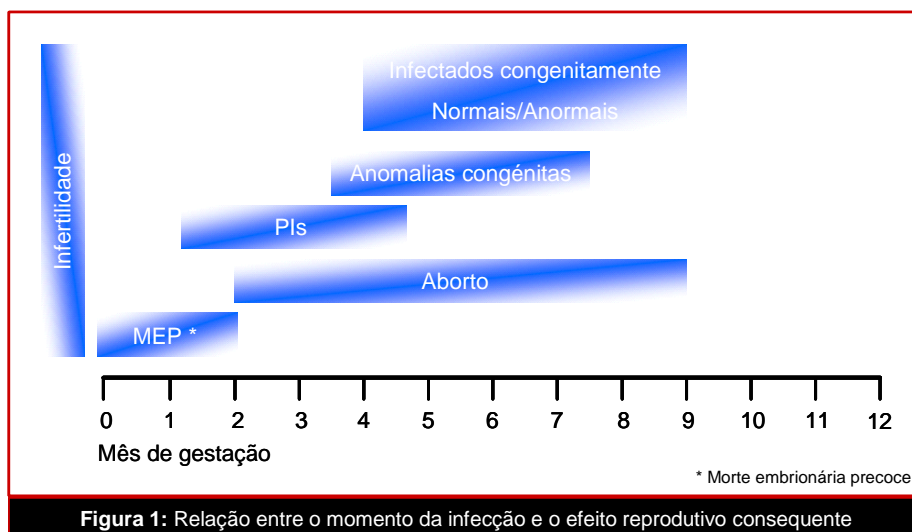
Pfizer Saúde Animal

O Vírus da Diarreia Viral Bovina (BVDV) é normalmente associado à Doença Respiratória Bovina (DRB), frequente sobretudo em vitelos. Por se tratar de um vírus imunossupressor, o BVDV potencia a acção dos outros micróbios envolvidos nas infecções respiratórias, nomeadamente do Vírus Respiratório Sincicial Bovino (BRSV).

Os animais adultos e os vitelos podem ainda apresentar, em alguns casos, doença aguda na sequência da infecção pelo BVDV, caracterizada por diarreia, perda de apetite e de vivacidade, febre e diminuição da rentabilidade produtiva. Porém, na maioria dos casos, a infecção pelo BVDV é discreta ou sub-clínica, induzindo a depressão das defesas, já atrás referida, e tornando o animal mais susceptível a outras doenças [1].

É, no entanto, ao nível da fertilidade e da gestação que o BVDV exerce os seus efeitos mais dramáticos. Apesar destes efeitos serem complexos e não estarem ainda completamente esclarecidos, sabe-se que a infecção das vacas gestantes pelo BVDV leva potencialmente à infecção dos fetos que podem morrer, resultando em abortos, ou levar ao nascimento de animais que ficam infectados pelo vírus durante toda a vida. De seguida explicaremos mais em detalhe estes efeitos reprodutivos do BVDV.

Os resultados da infecção das vacas gestantes e dos seus fetos dependem do momento da gestação em que esta infecção ocorre (ver Figura 1) [2].



Se a infecção ocorrer:



0 – 2 meses de gestação

O BVDV tem, desde o início da gestação, um impacto importante na performance reprodutiva, dado que pode prejudicar o funcionamento ovário, dificultar a fixação do embrião ao útero ou, mesmo que esta fixação ocorra, provocar morte embrionária e perda precoce da gestação. Normalmente após a morte do embrião, ocorre a sua reabsorção, que na prática se traduz pelo retorno da vaca ao cio.



2 – 4 meses de gestação

Esta é uma fase da gestação muito crítica porque o feto ainda não tem o seu sistema imunitário desenvolvido. Na prática, o que acontece se a mãe se infectar durante esta fase é que o feto, ou morre

ou, se resistir à infecção, acaba por assumir o BVDV como se fosse seu e nascer infectado pelo vírus, assim permanecendo durante toda a vida. Chama-se a estes vitelos **Persistentemente Infectados** (ou **PIs**). Os animais PIs não são muito abundantes mas são extremamente perigosos porque estão constantemente a eliminar o BVDV e, assim, a infectar os outros animais à sua volta (nomeadamente as vacas prenhes), perpetuando o problema. É importante referir que as vitelas que nascem PIs, se sobreviverem até à idade adulta e se reproduzirem, todos os seus descendentes serão animais PIs, podendo nestes casos falar-se em **Famílias PIs**.



4 – 9 meses de gestação

Durante esta fase, até aos 8 meses da gestação, completa-se o desenvolvimento dos vários órgãos do vitelo, pelo que a infecção fetal até essa altura pode resultar em malformações dos órgãos em desenvolvimento. Uma situação conhecida é a malformação de componentes do Sistema Nervoso, como o Cerebelo. Os animais que nascem com este problema são, normalmente, vitelos com alterações de coordenação motora ou mesmo incapazes de se movimentar.

Até ao parto, em alternativa ao aparecimento deste tipo de malformações, a infecção do feto pode sempre conduzir ao aborto, tal como se referiu para os primeiros meses da gestação.

A consulta da **Figura 1** pode permitir uma compreensão mais fácil dos vários efeitos possíveis do BVDV a nível da fertilidade e da gestação. Sabe-se que as perdas reprodutivas são actualmente as **perdas económicas** mais importantes, associadas à infecção pelo BVDV [2].

Nas **vacarias de leite**, reconhecem-se as seguintes perdas:

- **Efeito do BVDV na diminuição da produção de leite** (menos 8500 litros por cada 40 vacas) [3]. Isto resulta, em grande parte, dos efeitos reprodutivos do vírus, nomeadamente os retornos ao cio e abortos que origina e, que, se sabe terem uma grande influência na eficiência da produção de leite. A título ilustrativo refira-se que o lucro das explorações pode diminuir 3 a 4% se a primeira inseminação, em média, ultrapassar os 70 dias pós-parto [4]; quantificando por vaca, sabe-se que cada animal que não está gestante prejudica o retorno da vacaria em 2,30€ por dia [5]. Adicionalmente, sabe-se que as mamites adquirem maior impacto nas explorações com BVDV (até 7% de aumento) e este aumento é claramente resultado do efeito depressor das defesas exercido pelo vírus [6].
- **Aumento da mortalidade dos vitelos**, estando aqui englobados os animais que morrem antes dos 2 anos de idade, bem como os custos inerentes ao tratamento dos mesmos [3].

Traduzindo em custos, estimaram-se estas perdas em decréscimos de **10,7 € a 19 € por 1000 litros de leite** [3]. Já em casos de surtos os custos podem ascender até aos **96 € por vaca, por ano** [7].

Abordaremos agora o impacto da infecção pelo BVDV em **vacadas de carne**. À semelhança do que ocorre nas vacarias de leite, também nas vacadas de carne são as perdas reprodutivas e a imunossupressão que estão na base dos prejuízos mais significativos. Os resultados apresentados descrevem o impacto económico do vírus a longo prazo, considerando os efeitos acumulados ao longo de 10 anos [7]:

- As perdas podem atingir o valor máximo de **100 € por vaca, no segundo ano**.
- Em média, perde-se **58 € por vaca, por ano**.

Quando analisado o impacto económico do BVDV, a nível nacional, conclui-se que o prejuízo pode ir até cerca de **3000 € por exploração, por ano**. A piorar a situação está o facto, de se prever, que só cerca de 7% das explorações estão livres de BVDV [8]. Estes valores parecem ser bastante preocupantes, estimando-se que na região do Alentejo (concretamente nas áreas das OPP's de Montemor-o-Novo, Monforte e Odemira) até 79 % das explorações são suspeitas de estar infectadas [9].

Perante este cenário, a forma mais viável e economicamente sustentável de conter a disseminação deste vírus e os seus efeitos negativos é através da vacinação sistemática de todas as fêmeas em idade reprodutiva.

Esta estratégia preventiva visa evitar as perdas reprodutivas, o nascimento de mais animais PIs e, desta forma, evitar o perpetuar dos problemas associados ao BVDV.

Bibliografia


1. Bolin SR, Grooms DL, *Origination and consequences of bovine viral diarrhoea virus diversity*. **Vet Clin Food Anim** 2004, **20**: 51-68
2. Grooms DL, *Reproductive losses caused by bovine viral diarrhoea virus and leptospirosis*. **Theriogenology** 2006, **66**: 624-628
3. Bareille N, Beaudeau F, Fourichon C, Seegers H, *Quantification of economic losses consecutive to infection of a dairy herd with bovine viral diarrhoea virus*. **Prev Vet Med** 2005, **72**: 177-181
4. Østergaard S, Sørensen JT, *Economic consequences of postponed first insemination of cows in a dairy cattle herd*. **Live Prod Sci** 2003, **79**: 145-153
5. Galligan DT, Groenendaal H, Mulder HA, *An Economic Spreadsheet Model to Determine Optimal Breeding and Replacement Decisions for Dairy Cattle*. **J Dairy Sci** 2004, **87**: 2146-2157
6. Houe H, *Economic impact of BVDV infection in dairies*. **Biologicals** 2003, **31**: 137-143
7. Gunn GJ, Humphry RW, Stott AW, *Modelling and costing BVD outbreaks in beef herds*. **The Vet J** 2004, **167**: 143-149
8. Gunn GJ, Humphry RW, Saatkamp HW, Stott AW, *Assessing economic and social pressure for the control of bovine viral diarrhoea virus*. **Prev Vet Med** 2005, **72**: 149-162
9. *Estudo de Seroprevalência das Vírus Respiratórias Bovinas no Alentejo*. Laboratórios Pfizer Saúde Animal, 2003, Porto, Lançamento da RispovalTM 4 e RispovalTM Pasteurella

Anexo 14 – E-mail animado da PregSure



Anexo 15 – Reuniões técnicas com veterinários de vacas de carne/extensivo

A PROTECÇÃO DA NOVA GERAÇÃO



Caro colega, a Pfizer Saúde Animal tem o prazer de o convidar para uma reunião com o tema:

“O Impacto Médico e Produtivo das Infecções por BVDV”


a realizar no dia 4 de Abril pelas 19H00 na Estalagem do Sado, em Setúbal.

A reunião é seguida de um jantar no mesmo local.

Pedimos a sua confirmação até dia 2 de Abril.

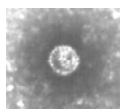
Contactos:
Inês Moniz – 915006180
Rita Afonso – 965822680
Vasco Brito – 919983903

Contamos consigo!



Convite para o jantar (frente e verso, respectivamente)

APRESENTAÇÃO



Impacto médico e produtivo das infecções por BVDV

Miguel Matos
Pfizer Saúde Animal

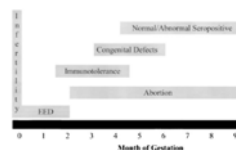
3. Alterações congénitas
4. Aspectos clínicos da infecção transitória
5. Doença das mucosas



1. Enquadramento taxonómico e caracterização biológica do BVDV

2. Consequências reprodutivas do BVDV:

1. Mortalidade embrionária precoce
2. Infecção fetal persistente
3. Aborto de meio termo a tardio



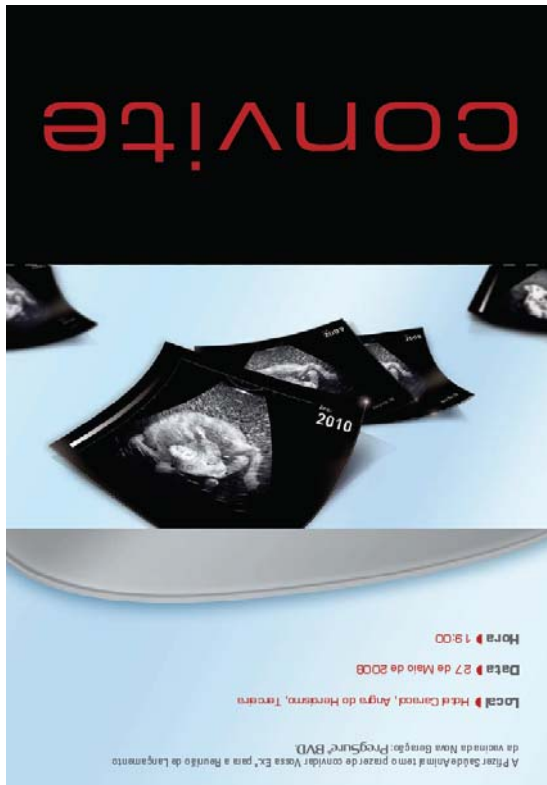
6. Impacto económico do BVDV em explorações de bovinos em extensivo

7. Imunoprevenção do BVDV

1. Evolução tecnológica das vacinas; princípio da protecção fetal
2. Vacinação vs erradicação no controlo de longo prazo.

8. Características e utilização da PregSure BVD

Anexo 16 – Lançamento da PregSure



Convite modelo (neste caso, enviado para os veterinários da ilha Terceira)



Materiais promocionais oferecidos (capa do bloco, caneta e o brinde constituído pelo rato e respectivo tapete)

Anexo 17 – Formação e treino dos GZ

Fertilidade aumentada ano após ano.

Proteja a nova Geração dos vitelos com PregSure® BVD, a vacina da nova Geração

12 MESES

PregSure® BVD
A PROTECÇÃO DA NOVA GERAÇÃO

PregSure® BVD: A protecção da Nova Geração

- 100% protecção fetal
- Seguro e eficaz em qualquer fase da gestação
- 12 meses de duração de imunidade
- O esquema vacinal mais simples e prático

- MÃO - DE - OBRA - CUSTOS + PROTECÇÃO

Resumo de Eficácia: Estudos realizados em condições de campo com vacinas comerciais e PregSure® BVD em vacas com diferentes fases de gestação, demonstrando a eficácia da vacina em proteger a nova geração de vitelos. A eficácia foi avaliada através da contagem de fetos por parto e da sobrevivência dos vitelos até ao desmame. Os resultados demonstraram que a vacinação com PregSure® BVD resulta em um aumento significativo do número de vitelos por parto e na sobrevivência dos mesmos, especialmente em vacas com fases avançadas de gestação.

12 MESES

PregSure® BVD
A PROTECÇÃO DA NOVA GERAÇÃO

BVDV: Um vírus amplamente disseminado e persistente

O Vírus da Diarria Viral Bovina (BVDV) apresenta elevadas taxas de seroprevalência, como mostra a tabela abaixo:

		Exploração
		Porcentagem (%)
Entrar Ouro e Branco	BPP Local Alemanha	25,3
	BPP Alemanha	50,3
Alerta	BPP Alemanha	88,2
	BPP Alemanha - Nova	88,2

A infecção pelo BVDV pode ocorrer por via horizontal (entre animais) e vertical (por via vertical na concepção e, ainda, durante a vida na utero).

A transmissão horizontal provoca:

- Doenças febris
- Imunossupressão
- Diarréias
- Distúrbios de produção de leite
- Síndrome hemagógica aguda

Clínicas semelhantes às da imunossupressão:

- Doença Respiratória Bovina
- Diarréias
- Morte
- Aumento das células sanguíneas no leite*

12 MESES

PregSure® BVD
A PROTECÇÃO DA NOVA GERAÇÃO

Efeitos do BVDV sobre a Fertilidade e Gestação

A transmissão vertical provoca graves distúrbios reprodutivos:

- Intervitela
- Morte e redução abortiva
- Aborto
- Vitelo com sequelas congénitas
- Vitelo Permanentemente Infectado (PI)
- Imunossupressão do BVDV
- Principais fases de infecção:
 - Podem desenvolver a Doença das Múscas, sobrevivendo até à idade adulta

Relação entre o processo de infecção e o distúrbio reprodutivo correspondente

12 MESES

PregSure® BVD
A PROTECÇÃO DA NOVA GERAÇÃO

Impacto do BVDV nas explorações: Perdas económicas graves

Em vacas com o vírus BVDV, as perdas económicas são graves em termos de produtividade durante o período de 10 anos, atingindo um pico de 900 / vaca ou o equivalente.

Nas vacas com o vírus BVDV, as perdas económicas são graves em termos de produtividade durante o período de 10 anos, atingindo um pico de 900 / vaca ou o equivalente.

- 3-4% redução de taxa de exploração**
- 2,38 / por cabeça de idade adulta*
- 0,6 L leite/haletor**
- +27,408 células somáticas/ml leite*
- +2% rejeições no leite*
- Aumento das taxas de aborto, morte e tratamento de vitelos em 10%, 100% e 200% respectivamente

Em Portugal, as perdas económicas atingem por ano 9.000 / exploração/vaca. Apenas 3% das explorações, aproximadamente, estão livres do BVDV.

*Dados baseados em estudos realizados em condições de campo. **Dados baseados em estudos realizados em condições de campo.

12 MESES

PregSure® BVD
A PROTECÇÃO DA NOVA GERAÇÃO

PregSure® BVD A vacina da Nova Geração

- 100% Protecção Fetal
- Protecção 2 semanas após a vacinação completa
- Reforço anual em qualquer fase da gestação
- Vacinação de todo o efectivo no mesmo momento

12 MESES

PregSure® BVD
A PROTECÇÃO DA NOVA GERAÇÃO

Procion-A™ O adjuvante da Nova Geração

Procion-A™: o adjuvante de alta tecnologia que optimiza a potência da vacina

- Complexo coloidal Bull A de alta e rápida estabilidade lipovacuossolúvel
 - Dispõe de maior estabilidade de células apoptóticas de antigénios
- Oil A Coloidal adjuvante em O/W, aumentado a estabilidade do vírus inactivado
 - Indução de títulos de anticorpos extremamente elevados
- Complexo BVDV (Oil A) coloidal e adjuvante de alta tecnologia de alta tecnologia, criando um adjuvante de alta tecnologia Procion-A™
 - Indução de elevada estabilidade e alta estabilidade das vacinas a nível de injeção

A PROTECÇÃO MAIS FORTE E MAIS LONGA

12 MESES

PregSure® BVD
A PROTECÇÃO DA NOVA GERAÇÃO

PregSure® BVD 100% Protecção Fetal

100% protecção total*

0 PERDAS EMBRIONÁRIAS ABORTOS

0 VITELOS PIs

Efeito significativo das perdas de fertilidade**

Mortes Embrionárias

Evitando o **RETORNO AO CIO**

Intervalo entre partos

PregSure® BVD
A PROTECÇÃO DAS FÉLHAS EMBARÇADAS

12 MESES

PregSure® BVD - 12 meses de Duração de Imunidade (DI) torna o esquema vacinal mais simples

PregSure® BVD protege durante toda a gestação com uma única vacinação anual do feto e do efectivo

Vacinação ANUAL: PregSure® BVD confere 12 meses de DI

- Esquema vacinal simples: efectivo todo vacinado durante a vez, uma vez por ano
- Seguro e eficaz em qualquer fase da gestação

Vacinação 2 vezes por ano: Vacina com 6 meses de DI

- Mais mão-de-obra
- Mais custos

Vacinação individual antes da inseminação

- Cada animal tem de ser vacinado individualmente, ao alto custo
- Mais trabalho na elaboração do programa preventivo da exploração

PregSure® BVD
A PROTECÇÃO DAS FÉLHAS EMBARÇADAS

12 MESES

Literatura de lançamento da PregSure

Esquema vacinal com a PregSure® BVD

PregSure® BVD: 12 meses de duração de imunidade (DI)
Efectivo todo o animal vacinado durante a vez, uma vez por ano

Vacina com 6 meses de DI
Vacinação do efectivo 2 vezes por ano

Vacinação individual antes da inseminação/óvulo

Meses

PregSure® BVD 12 meses de DI

6 meses de DI

12 MESES

PregSure® BVD
A PROTECÇÃO DAS FÉLHAS EMBARÇADAS

Régua de vacinação da PregSure

Anexo 18 – Simposium de Lançamento em Lisboa

Simposium de Lançamento



AGENDA

- 10:30** Cocktail de Boas-Vindas
- 11:00** Início dos trabalhos – Missão da Pfizer Saúde Animal na Fertilidade Bovina.
Dr. Luis Pereira. Director Pfizer Saúde Animal
- 11:15** O Vírus BVD – Características estruturais, variabilidade genética e antigénica.
Doutor Miguel Fevereiro. Director do Departamento de Virologia do Laboratório Nacional de Investigação Veterinária
- 12:00** Patogénese do BVDV – Efeitos sobre a fertilidade e gestação.
Dr. George Stilwell. Docente Faculdade de Medicina Veterinária – UTL
- 13:00** Almoço
- 14:30** Diagnóstico do BVDV em circunstâncias práticas.
Dr. George Stilwell. Docente Faculdade de Medicina Veterinária – UTL
- 15:00** Epidemiologia em Portugal e impacto económico das infecções por BVDV. Doutor João Niza Ribeiro. Director Segalab.
- 15:45** Coffee Break
- 16:15** Estratégias de controlo do BVDV.
Dr. Miguel Matos. Serviços Técnicos Pfizer Saúde Animal.
- 16:45** Pregsure BVD – A Protecção da Nova Geração.
Dr. Mário Hilário. Direcção de Marketing Pfizer Saúde Animal.
- 17:15** Encerramento dos Trabalhos.
- 20:00** Jantar convívio

Lisboa, 21 de Junho de 2008