

Duração da resposta sorológica em cães frente a cinco antígenos virais

Douglas E. Mouzin, MS, MBA;
Marianne J. Lorenzen, DVM;
John D. Haworth, DVM, PhD;
Vickie L. King, PhD

Objetivo – Determinar se os cães vacinados permaneciam soropositivos ou respondiam sorologicamente à revacinação com 5 antígenos virais chave depois de prolongados períodos desde a última vacinação.

Desenho – Levantamento sorológico.

Animais – 322 cães saudáveis, de proprietários.

Procedimento – Os cães tinham > 2 anos de idade e estavam vacinados contra o vírus da cinomose canina (CDV), adenovírus canino tipo 1 (CAV-1), adenovírus canino tipo 2 (CAV-2), vírus da parainfluenza canina (CPIV) e o parvovírus canino (CPV). No dia 0, os cães foram revacinados com uma vacina da mesma linha que tinham recebido historicamente. Os títulos de anticorpos foram medidos no soro coletado no dia 0 (título pré-vacinação) e 5 a 7 dias mais tarde (título pós-vacinação). Considerou-se que os cães tinham respondido sorologicamente se tivessem um título de soro-neutralização (SN) no dia 0 para CDV > 1:32; um título de SN para CAV-1, CAV-2 ou CPIV > 1:16; um título de inibição de hemaglutinação para CPV > 1:80 ou um aumento > 4 vezes no título de anticorpos após a revacinação (resposta anamnésica).

Resultados – A porcentagem de cães que tinham títulos iguais ou maiores do que os valores limiares ou responderam à revacinação com um aumento > 4 vezes no título foi de 98,1% para CDV, 98,4% para CAV-1, 99,0% para CAV-2, 100% para CPIV e 98,1% para CPV.

Conclusões e Relevância Clínica – Na maioria dos cães, a vacinação induziu uma resposta que perdurou até ou além de 48 meses para todos os 5 antígenos. Ainda que não sejam equivalentes aos estudos de desafio da imunidade como demonstração de eficácia, os resultados sugerem que a revacinação com a mesma vacina proporciona proteção adequada, mesmo quando administrada com menor frequência do que o intervalo tradicional de um ano. (*J Am Vet Med Assoc* 2004; 224:55-60).

Pontos Chave

1. O estudo teve como objetivo determinar se cães vacinados permanecem soropositivos ou respondem sorologicamente à revacinação com 5 antígenos virais chave, ou seja, CDV, CAV-1, CAV-2, CPIV e CPV, depois de longos períodos desde a última vacinação.
2. Os cães precisavam ter recebido uma série de vacinação primária, documentada, com 2 doses, com uma vacina da mesma linha de vacinas que a vacina a ser testada, Vanguard HTLP[®].
3. Os resultados do estudo indicaram que a vacinação induziu, de forma consistente, uma resposta sorológica até e além de 48 meses para os 5 antígenos.
4. É importante, entretanto, que estes dados sejam considerados como específicos da vacina. As vacinas diferem quanto às suas cepas imunizantes, potência, adjuvante usado (se houver), grau de atenuação e se a vacina é uma preparação inativada ou de vírus vivo modificado. Qualquer um destes fatores pode afetar a duração da imunidade após a vacinação.
5. Com base na resposta sorológica, os nossos dados indicam que a vacina viva modificada contra CDV-CAV-2-CPIV-CPV que testamos é adequada para a vacinação primária, a revacinação 1 ano mais tarde e revacinações posteriores em intervalos de múltiplos anos. Ainda que os dados possam sugerir que a revacinação a intervalos mais longos do que 3 anos seja justificada, fazer isto poderia estar associado a riscos desnecessários de doença.
6. Qualquer que seja a abordagem escolhida é apropriado que a vacinação seja considerada e promovida junto aos proprietários de animais de companhia como parte de um programa integral de cuidados com a saúde que enfatiza nutrição, higiene, exames, testes, diagnósticos, tratamento e profilaxia.

O Presente trabalho de nome “Duração da resposta sorológica em cães frente a cinco antígenos virais” de autoria de Douglas E. Mouzin, MS, MBA; Marianne J. Lorenzen, DVM; John D. Haworth, DVM, PhD; Vickie L. King, PhD foi traduzido localmente, revisado e resumido por Stella Grell Médica Veterinária, Ger. De Produtos e Ossamuro Umehara; Gerente de Pesquisa da equipe de veterinários da Divisão de Saúde Animal dos Laboratórios Pfizer Ltda.

Há uma preocupação comum entre os clínicos com relação a falta de assiduidade dos proprietários com o programa de vacinação de seus animais. Apesar de o Médico veterinário se empenhar em alertar sobre a importância da revacinação, atrasos nos programas estabelecidos são constantemente verificados. Sendo assim, o estudo teve como objetivo determinar se cães vacinados permanecem soropositivos ou respondem sorologicamente à revacinação com 5 antígenos virais chave, ou seja, CDV, CAV-1, CAV-2, CPIV e CPV, depois de longos períodos desde a última vacinação.

Há uma correlação entre os títulos séricos para anticorpos contra o vírus da cinomose canina (CDV), adenovírus canino tipo 1 (CAV-1), CAV-2 e o parvovírus canino (CPV) e a proteção,^{2,11-15} ainda que o papel protetor dos anticorpos séricos contra o vírus da parainfluenza canina (CPIV) não seja tão bem definido.

Materiais e Métodos

Cães – Os cães eram animais de proprietários, mantidos em domicílios, permitindo que a resposta sorológica fosse avaliada sob as condições encontradas na clínica diária. Os cães foram selecionados para o estudo depois de uma cuidadosa avaliação de seus prontuários médicos. O estudo incluiu 322 cães de ambos os sexos, castrados ou não, de diversas idades, raças, pesos, estilos de vida e tempo desde a última vacinação, que foram considerados como atendendo aos requisitos do estudo. Era necessário que os cães fossem clinicamente normais, tivessem pelo menos 2 anos de idade, não tivessem sido vacinados nos últimos 12 meses, e não tivessem nenhum histórico de doença causada por CDV, CAV-1, CAV-2, CPIV ou CPV. Os cães precisavam ter recebido uma série de vacinação primária, documentada, com 2 doses, com uma vacina da mesma linha de vacinas que a vacina a ser testada, Vanguard HTLP^a com ou sem a bacterina contra *Leptospira Canicola-Icterohaemorrhagiae*, administrada ao filhote com um intervalo entre 2 e 7 semanas, e pelo menos uma dose de vacina como revacinação 8 a 16 meses mais tarde. Ocasionalmente, eram encontrados cães que atendiam aos requisitos acima, mas tinham recebido vacinas combinadas contra *Bordetella bronchiseptica*, CPIV, CAV-1 e CAV-2. Estes cães foram incluídos no estudo, mas excluídos da análise das respostas contra CPIV, CAV-1 e CAV-2. Os cães também eram excluídos se tivessem um histórico de intolerância a vacina como alergia, doença sistêmica grave de qualquer tipo, tivessem sido tratados com um agente imunossupressor nos 60 dias anteriores, estivessem prenhes, ou tivessem sido tratados com uma droga antiinflamatória nos 30

dias anteriores. Os cães eram mantidos por seus proprietários em ambientes domésticos convencionais com ou sem outros animais.

Seleção do local – O estudo foi conduzido em 44 clínicas veterinárias de animais de companhia nos Estados Unidos e Canadá. Estas clínicas tinham clientela, história de uso de vacinação e um sistema de arquivo dos prontuários que permitiam que o protocolo do estudo fosse seguido. Em cada local, pelo menos um veterinário foi designado como investigador ou clínico examinador. Todas as clínicas participantes forneceram declarações atestando o uso exclusivo da mesma linha de vacinas que a vacina em teste durante o período do histórico de vacinações. Os proprietários de cães assinaram formulários de consentimento, concordando em participar do estudo e em seguir seu protocolo.

Vacina do teste – Uma vacina viva modificada contra CDV, CAV-2, CPIV, CPV (isto é, Vanguard HTLP) combinada com uma bacterina contra *Leptospira Canicola-Icterohaemorrhagiae*^a foi usada para revacinar no dia 0 os cães incluídos no estudo. A vacina continha uma cepa CAV-2 capaz de promover imunidade cruzada contra CAV-1.¹¹ A vacina foi administrada por via SC em uma dose de 1 ml. Todas as vacinações anteriores contra CDV, CAV-1, CAV-2, CPIV e CPV foram realizadas com uma vacina da mesma linha da vacina do teste, com ou sem bacterina contra *Leptospira*. Alguns cães receberam vacinas de outros fabricantes, que continham *B. bronchiseptica* combinada com antígenos CAV-2 ou CPIV. Os testes sorológicos para CAV-2, CAV-1 ou CPIV destes cães não foram incluídos no estudo.

Testes sorológicos – O soro de cada amostra de sangue foi congelado e enviado ao Laboratório de Diagnóstico Veterinário da Universidade de Cornell (CUVDL) para a realização dos testes. O laboratório não tinha informações sobre o histórico de vacinações dos animais. Em cada amostra foram determinados os títulos de soro-neutralização (SN) de anticorpos contra CAV-1, CAV-2, CDV e CPIV, e o título de inibição da hemaglutinação (IH) de anticorpos contra CPV. Séries de diluições ao dobro foram inoculadas em uma placa de microtitulação com 96 cavidades, incubadas e avaliadas quanto à detecção do ponto final (“end-point”). A titulação dos “end-points” dos agentes virais foram feitos pelos métodos: inibição da aglutinação de hemácias de suíno (IH) para CPV, efeito citopático (ECP) de CAV-1 e CAV-2 em células Madin-Darby de rim de cão, ECP de CDV em células VERO e ECP de CPIV em células epidérmicas de cão.

Considerou-se que havia ocorrido uma resposta

sorológica contra o respectivo antígeno viral em teste se o cão fosse soropositivo no dia 0 ou se a análise da amostra de soro pós-vacinação revelasse uma resposta anamnésica (aumento de 4 vezes ou mais no título de anticorpos em relação à amostra pré-vacinação [dia0]). Foram usados os títulos mínimos estabelecidos pelo CUVDL para determinar se uma amostra era soropositiva em relação a um dado antígeno (títulos de SN para anticorpos contra CDV > 1:32; títulos de SN para anticorpos contra CAV-1, CAV-2 ou CPIV > 1:16; e títulos de IH para anticorpos contra CPV > 1:80).

Questionário sobre estilo de vida e risco de doença –

No dia 0, o proprietário do cão preenchia um questionário sobre estilo de vida e risco de doença para cada um dos cães. Com base nas respostas do questionário, os cães foram classificados nos grupos de alto ou de baixo risco. Um cão era incluído no grupo de alto risco se houvesse 5 ou mais casos no mês anterior de qualquer um de determinados comportamentos, incluindo perambular sem supervisão; andar, exercitar-se ou brincar com outros cães que não são de seu domicílio; contato com animais silvestres; nadar ou beber água de poças ou fontes de água natural; contato oral-fecal com esterco ou fezes de outro cão. Uma classificação de alto risco também era atribuída se o cão tivesse participado de aulas de obediência, exposições de cães, ensaios de campo, tido contato com um tratador profissional ou estado em pensão/hotel para cães pelo menos uma vez durante o mês anterior. Qualquer cão que não atendesse aos critérios de alto risco era classificado como sendo de baixo risco.

Procedimento do estudo – Quando cada cão era incluído no estudo (dia 0), ele era examinado quanto à saúde geral e uma amostra de 10 ml de sangue era coletada para o teste sorológico. O sangue era coletado em um tubo separador de soro e centrifugado, e o soro era colocado em um tubo de plástico para remessa rotulado com os dados do estudo, número do caso, data e mantido congelado a -20°C . Imediatamente depois da coleta da amostra de sangue, cada cão era vacinado de acordo com as instruções do rótulo (1 ml, SC). Todos os cães foram vacinados com Vanguard HTLP, vacina viva modificada contra CDV, CAV-2, CPV, CPIV da mesma linha de vacinas usadas historicamente pela clínica. Cinco a sete dias após a vacinação, cada cão era re-examinado e uma segunda amostra de sangue era obtida e processada como descrito. As duas amostras de soro eram congeladas e enviadas em gelo ao laboratório diagnóstico para a avaliação sorológica. Os cães eram observados quanto à ocorrência de reações adversas imediatamente após a vacinação e monitorados pelos proprietários nos 5 a 7 dias após a

vacinação quanto à presença de efeitos adversos. A participação dos cães no estudo era concluída depois da coleta da segunda amostra de sangue.

Com base no período de tempo desde a última vacinação (PTUV), os cães foram classificados em grupos de 6 meses: 12 a 18, 19 a 24, 25 a 30, 31 a 36, 37 a 42, 43 a 48 e > 48 meses. Para cada cão foi determinada a resposta sorológica frente aos 5 antígenos em teste e os títulos de anticorpos foram distribuídos nas respectivas categorias de PTUV. A distribuição das respostas sorológicas foi calculada para todos os cães e para os cães dos grupos de alto e baixo risco.

Análise estatística – A média geométrica (MG) dos títulos de anticorpos para cada intervalo PTUV foi calculada e usada para determinar a duração da resposta sorológica. Os valores dos títulos de anticorpos foram transformados por um logaritmo base 2 e analisados com um modelo misto linear geral, com medidas repetidas. Os efeitos fixos do modelo eram as categorias PTUV de 6 meses, tempo da amostragem pré ou pós-vacinação, sendo determinada à interação da categoria PTUV por tempo de amostragem. Para cada antígeno, o título pré-vacinação foi comparado com o título pós-vacinação dentro da categoria PTUV se o tempo da amostra ou a interação categoria PTUV por tempo de amostragem foi significativo ($P < 0,05$). Para cada antígeno, as categorias PTUV foram comparadas dentro do tempo da amostra se a categoria PTUV ou a interação categoria PTUV por tempo de amostragem foi significativo ($P < 0,05$). A média geométrica dos títulos de anticorpos para cada antígeno em cada tempo de amostragem para cada grupo de PTUV foi calculada pela retro-transformação das médias dos quadrados mínimos. O número de amostras, os valores de MG e a amplitude de títulos de anticorpos foram calculados para cada categoria PTUV e tempo de amostragem. Uma distribuição de frequências dos títulos de anticorpos pré-vacinação foi calculada para cada PTUV e cada categoria de risco. Além disso, os valores de MG foram comparados entre as categorias de alto e baixo risco dentro de cada categoria PTUV e tempo de amostragem, com um modelo misto linear geral, com medidas repetidas.

Resultados

Do total de 322 cães para os quais foi completado o questionário de estilo de vida e risco de doença, 151 (47%) foram classificados como de baixo risco e 171 (53%) como de alto risco. Todos os 322 cães foram avaliados quanto aos anticorpos contra CDV e CPV, 313 foram avaliados quanto aos anticorpos contra CAV-1 e CAV-2, e 260 foram avaliados quanto aos anticorpos contra CPIV. A categoria de

risco não afetou significativamente a resposta sorológica a qualquer um dos antígenos testados em qualquer intervalo PTUV, exceto para CPIV. Na amostra de pré-vacinação para o intervalo PTUV de 37 a 42 meses, a categoria de alto risco teve uma MG de título para CPIV mais alto do que a categoria de baixo risco (149,1 vs. 57,0; P = 0,048). A categoria de alto risco teve também MG de títulos para CPIV mais altos na amostra pós-vacinação nos intervalos

PTUV de 37 a 42 meses, 43 a 48 meses e > 48 meses do que a categoria de baixo risco (282,0 vs. 76,6; 676,6 vs. 101,4 e 313,8 vs. 103,3, respectivamente; P < 0,03). Como os cães eram excluídos se tivessem uma história clínica da doença causada por CDV, CAV-1, CAV-2, CPIV ou CPV, provavelmente as oportunidades para uma exposição acidental, que pudesse aumentar a resposta sorológica, eram mínimas.

Tabela 1. Média geométrica (MG) dos títulos de soro-neutralização (SN) contra adenovírus canino tipo 1 em cães no dia 0 e nos dias 5 a 7 após a revacinação. Os cães foram divididos em categorias de intervalos de 6 meses desde a última vacinação.

Categoria de resposta sorológica	Intervalos de 6 meses desde a última vacinação							
	Global (n =313)	12-18 (119)	19-24 (58)	25-30 (46)	31-36 (39)	37-42 (21)	43-48 (11)	>48 (19)
Dia 0, MG título	NA	218	206	213	149	164	157	95
Dia 0, faixa títulos	NA	4 a 2.048	4 a 2.048	16 a 2.048	12 a 2.048	32 a 1.536	4 a 2.048	8 a 2.048
Dia 5 a 7, MG título	NA	339	420	300	325	225	386	238
Dia 5 a 7, faixa títulos	NA	12 a 3.072	32 a 7.680	24 a 2.048	16 a 1.536	32 a 3.072	16 a 3.072	32 a 3.072
No. total respondedores*	308	115	58	46	38	21	11	19
% respondedores*	98,4	96,6	100	100	97,4	100	100	100
No. baixo risco (respondedores*)	147 (144)	56 (54)	23 (23)	23 (23)	20 (19)	8 (8)	8 (8)	9 (9)
No. alto risco (respondedores*)	166 (164)	63 (61)	35 (35)	23 (23)	19 (19)	13 (13)	3 (3)	10 (10)

* Com base no título SN pré-vacinação (dia 0) > 1:16 ou aumento > 4 vezes no título SN pós-vacinação. NA = Não se aplica.

Tabela 2. Média geométrica (MG) dos títulos de soro-neutralização (SN) contra adenovírus canino tipo 2 em cães no dia 0 e nos dias 5 a 7 após a revacinação. Os cães foram divididos em categorias de intervalos de 6 meses desde a última vacinação.

Categoria de resposta sorológica	Intervalos de 6 meses desde a última vacinação							
	Global (n =313)	12-18 (119)	19-24 (58)	25-30 (46)	31-36 (39)	37-42 (21)	43-48 (11)	>48 (19)
Dia 0, MG título	NA	190	181	210	200	139	138	103
Dia 0, faixa títulos	NA	4 a 2.048	12 a 7.680	16 a 1.536	16 a 2.048	24 a 3.072	12 a 1.024	12 a 1.536
Dia 5 a 7, MG título	NA	345	315	344	359	265	388	249
Dia 5 a 7, faixa títulos	NA	12 a 4.096	24 a 10.240	12 a 1.536	32 a 2.048	16 a 4.096	24 a 2.048	24 a 2.048
No. total respondedores*	310	118	57	46	39	21	10	19
% respondedores*	99,0	99,2	98,3	100	100	100	90,9	100
No. baixo risco (respondedores*)	147 (146)	56 (56)	23 (23)	23 (23)	20 (20)	8 (8)	8 (7)	9 (9)
No. alto risco (respondedores*)	166 (164)	63 (62)	35 (34)	23 (23)	19 (19)	13 (13)	3 (3)	10 (10)

Ver legenda na Tabela 1.

Tabela 3. Média geométrica (MG) dos títulos de soro-neutralização (SN) contra o vírus da cinomose canina em cães no dia 0 e nos dias 5 a 7 após a revacinação. Os cães foram divididos em categorias de intervalos de 6 meses desde a última vacinação.

Categoria de resposta sorológica	Intervalos de 6 meses desde a última vacinação							
	Global (n =322)	12-18 (119)	19-24 (62)	25-30 (47)	31-36 (42)	37-42 (22)	43-48 (11)	>48 (19)
Dia 0, MG título	NA	548	407	427	385	417	453	264
Dia 0, faixa títulos	NA	16 a 4.096	16 a 6.144	32 a 4.096	8 a 4.096	24 a 4.096	64 a 4.096	16 a 3.072
Dia 5 a 7, MG título	NA	689	565	549	475	447	853	449
Dia 5 a 7, faixa títulos	NA	16 a 4.096	24 a 6.144	24 a 4.096	16 a 6.144	64 a 2.048	192 a 2.048	48 a 6.144
No. total respondedores*	316	118	59	47	41	22	11	18
% respondedores*	98,1	99,2	95,2	100	97,6	100	100	94,7
No. baixo risco (respondedores*)	151 (147)	56 (56)	25 (23)	24 (24)	20 (19)	9 (9)	8 (8)	9 (8)
No. alto risco (respondedores*)	171 (169)	63 (62)	37 (36)	23 (23)	22 (22)	13 (13)	3 (3)	10 (10)

* Com base no título SN pré-vacinação > 1:32 ou aumento > 4 vezes no título SN pós-vacinação. Ver restante legenda na Tabela 1.

Tabela 4. Média geométrica (MG) dos títulos de inibição da hemaglutinação (IH) contra parvovírus canino em cães no dia 0 e nos dias 5 a 7 após a revacinação. Os cães foram divididos em categorias de intervalos de 6 meses desde a última vacinação.

Categoria de resposta sorológica	Intervalos de 6 meses desde a última vacinação							
	Global (n =321)	12-18 (119)	19-24 (62)	25-30 (47)	31-36 (42)	37-42 (21)	43-48 (11)	>48 (19)
Dia 0, MG título	NA	601	465	415	295	462	170	238
Dia 0, faixa títulos	NA	10 a 6.400	10 a 3.840	20 a 5.120	20 a 3.840	80 a 2.560	40 a 640	40 a 2.560
Dia 5 a 7, MG título	NA	961	974	744	593	855	518	528
Dia 5 a 7, faixa títulos	NA	20 a 7.680	120 a 5.120	40 a 5.120	30 a 5.120	160 a 5.120	80 a 3.840	160 a 3.840
No. total respondedores*	315	117	62	46	40	21	10	19
% respondedores*	98,1	98,3	100	97,9	95,2	100	90,9	100
No. baixo risco (respondedores*)	151 (147)	56 (55)	25 (25)	24 (23)	20 (19)	9 (9)	8 (7)	9 (9)
No. alto risco (respondedores*)	170 (168)	63 (62)	37 (37)	23 (23)	22 (21)	12 (12)	3 (3)	10 (10)

* Com base no título IH pré-vacinação (dia 0) > 1:80 ou aumento > 4 vezes no título IH pós-vacinação. Ver restante legenda na Tabela 1.

Tabela 5. Média geométrica (MG) dos títulos de inibição da hemaglutinação (IH) contra o vírus da parainfluenza canina em cães no dia 0 e nos dias 5 a 7 após a revacinação. Os cães foram divididos em categorias de intervalos de 6 meses desde a última vacinação.

Categoria de resposta sorológica	Intervalos de 6 meses desde a última vacinação							
	Global (n =260)	12-18 (101)	19-24 (48)	25-30 (32)	31-36 (34)	37-42 (18)	43-48 (10)	>48 (17)
Dia 0, MG título	NA	206	119	110	101	98	59	65
Dia 0, faixa títulos	NA	24 a 2.048	24 a 1.024	24 a 512	24 a 768	16 a 2.048	16 a 256	16 a 1.024
Dia 5 a 7, MG título	NA	307	254	162	222	165	163	169
Dia 5 a 7, faixa títulos	NA	32 a 4.096	24 a 1.536	48 a 768	64 a 1.024	24 a 2.048	32 a 1.536	32 a 4.096
No. total respondedores*	260	101	48	32	34	18	10	17
% respondedores*	100	100	100	100	100	100	100	100
No. baixo risco (respondedores*)	133 (133)	53 (53)	21 (21)	18 (18)	19 (19)	7 (7)	7 (7)	8 (8)
No. alto risco (respondedores*)	127 (127)	48 (48)	27 (27)	14 (14)	15 (15)	11 (11)	3 (3)	9 (9)

Ver legenda na Tabela 1.

A maioria dos cães (56,2% a 57,3%, dependendo do antígeno) tinha sido vacinada durante os 2 anos anteriores ao dia 0, enquanto que 16,1% a 17,3% não tinham sido vacinados há 3 anos ou mais. No dia 0, a MG dos títulos de anticorpos e a amplitude das faixas dos títulos de anticorpos para cada um dos antígenos foram calculadas para cada intervalo de 6 meses PTUV, de 12 a > 48 meses. A cada intervalo PTUV, a MG dos títulos para todos os antígenos ultrapassou os valores soropositivos mínimos. No dia 0 e para todos os antígenos, os títulos de anticorpos de alguns cães estavam abaixo do limiar soropositivo em pouco mais da metade de todos os intervalos PTUV. Entretanto, todos os cães estavam soropositivos para os anticorpos contra CAV-1 com 25 a 30 meses e 37 a 42 meses (Tabela 1); CAV-2 com 25 a 30 meses, 31 a 36 meses e 37 a 42 meses (Tabela 2); CDV com 25 a 30 meses e 43 a 48 meses (Tabela 3); CPV com 37 a 42 meses (Tabela 4) e CPIV em todos os 7 intervalos PTUV (Tabela 5).

CAV-1 – Trezentos e oito dos 313 cães (98,4%) eram respondedores para CAV-1 (Tabela 1). Doze

cães tinham títulos SN < 1:16 no dia 0. A MG dos títulos SN no dia 0 (isto é, antes da revacinação) não foi significativamente diferente entre as 6 primeiras categorias PTUV e diminuiu em 28% de 1:218 com 12 a 18 meses para 1:157 com 43 a 48 meses. No intervalo PTUV > 48 meses, a MG dos títulos SN diminuiu em 56,4% do intervalo PTUV 12 a 18 meses para 1:95 (P = 0,014). Em todas as categorias PTUV foi detectado um aumento significativo na MG dos títulos SN depois da vacinação no dia 0, exceto para o grupo 37 a 42 meses (P = 0,091), que teve um aumento não significativo. O aumento foi > 2 vezes para 4 das 7 categorias PTUV, representando 127 cães.

CAV-2 – Trezentos e dez dos 313 cães (99,0%) foram respondedores para CAV-2 (Tabela 2). Cinco cães tinham títulos de SN < 1:16 no dia 0. Não houve diferenças significativas entre a média geométrica dos títulos de SN no dia 0 entre os 7 intervalos PTUV. Em todas as categorias PTUV foi detectado um aumento significativo na MG dos títulos SN depois da vacinação no dia 0. O aumento foi > 2 vezes para os grupos 43 a 48 meses e > 48 meses.

CDV – Trezentos e dezesseis dos 322 cães (98,1%) foram respondedores para CDV. Onze cães tinham títulos de SN < 1:32 no dia 0. Não houve diferenças significativas entre as médias geométricas dos títulos SN no dia 0 entre os intervalos PTUV. Foi detectado um aumento significativo na MG dos títulos de SN em todas as categorias PTUV depois da vacinação do dia 0, exceto para os grupos de 31 a 36 meses e 37 a 42 meses.

CPIV – Todos os 260 cães incluídos na análise foram respondedores sorológicos e todos eram soropositivos antes da vacinação no dia 0. A média geométrica dos títulos de SN no dia 0 tinha diminuído significativamente, em 69,4% de 1:206 para o intervalo PTUV de 12 a 18 meses para 1:65 para o intervalo PTUV > 48 meses. Em todas as categorias PTUV foi detectado um aumento significativo na MG do título SN depois da vacinação no dia 0. O aumento foi > 2 vezes para 4 dos 7 grupos PTUV (19 a 24 meses, 31 a 36 meses, 43 a 48 meses e > 48 meses).

CPV – Trezentos e quinze dos 321 cães (98,1%) foram respondedores para CPV. Dezesseis cães tinham títulos IH < 1:80 no dia 0. A média geométrica dos títulos IH no dia 0 tinha diminuído significativamente em 71,7% para o intervalo PTUV de 43 a 48 meses e 60,4% para o intervalo PTUV > 48 meses. Em todas as categorias PTUV foi detectado um aumento significativo na MG dos títulos de SN depois da vacinação no dia 0. O aumento foi > 2 vezes para os grupos 19 a 24 meses, 43 a 48 meses e > 48 meses.

Eventos adversos – Foram relatados eventos adversos em 13 cães após a vacinação no dia 0. Dentre os sintomas observou-se sinais de náusea, tosse, letargia, prurido, edema facial-cervical, enterite com duração de 1 a 2 dias, tremores noturnos com duração de 4 dias e conjuntivite durante 6 dias. Em todos os cães, os sinais clínicos tiveram resolução espontânea ou com tratamento apropriado. Não foi determinado se houve uma relação causal entre estes eventos adversos e a vacinação.

Discussão

Os resultados do estudo indicaram que a vacinação induziu, de forma consistente, uma resposta sorológica até e além de 48 meses para os 5 antígenos. A MG da resposta anamnésica à revacinação foi significativa para a maioria das categorias PTUV. Uma resposta sorológica mais pronunciada não era necessariamente esperada porque os anticorpos pré-existentes poderiam neutralizar os antígenos vacinais.^{15,16}

Outros pesquisadores detectaram uma resposta sorológica de longa duração em uma alta porcentagem de cães no caso de vacinação contra CDV e CPV.

No presente estudo, os dados revelaram a persistência de respostas sorológicas a CAV-1 e CAV-2 durante > 48 meses dignos de nota. Até onde sabemos, não há outros dados publicados indicando duração de resposta a estes antígenos ultrapassando um período de 2 anos após a vacinação.¹² Ainda que tenhamos verificado que títulos de anticorpos contra CPIV perduravam > 48 meses depois da vacinação, o valor protetor dos anticorpos circulantes para este antígeno não tinha sido estabelecido. A infecção clínica por CPIV é combatida primariamente pela imunidade mucosa e muitas vezes envolve infecções concomitantes com outros agentes infecciosos, como CAV-2 e *B. bronchiseptica*, o que torna difícil a mensuração experimental da eficácia da vacina CPIV. Ainda assim, a importância das respostas sorológicas a antígenos no trato respiratório não deve ser diminuída, mesmo para as respostas que proporcionam imunogenicidade por IgA secretório. Ellis et al.^{17,18}, por exemplo, verificaram que os anticorpos séricos contra *B. bronchiseptica* induzidos por vacinação estavam bem correlacionados com a imunidade em cães após vacinação parenteral, vacinação intranasal ou ambos. Além disso, a vacinação parenteral contra CPIV resulta em uma resposta sorológica e conseqüente redução da eliminação do vírus do desafio.¹⁹

É importante, entretanto, que estes dados sejam considerados como específicos da vacina. As vacinas diferem quanto às suas cepas imunizantes, potência, adjuvante usado (se houver), grau de atenuação e se a vacina é uma preparação inativada ou de vírus vivo modificado. Qualquer um destes fatores pode afetar a duração da imunidade após a vacinação. Nesse estudo houve o cuidado de assegurar que todos os cães tivessem recebido os mesmos antígenos virais vacinais durante toda sua vida, assegurando que os dados sorológicos fossem válidos para a vacina testada.

O vírus da cinomose canina, CPV e CAV-2 são considerados como antígenos padrões recomendados para a vacinação rotineira de cães.^{2,12,16} Além disso, a vacinação rotineira contra CPIV é algumas vezes recomendada.² Não há estudos sobre a duração da imunidade, em tempo real, que envolvem a manutenção dos animais em isolamento experimental por períodos de tempo longos, e por isso são de aplicabilidade questionável em ambientes de vida real.

Com base na resposta sorológica, os nossos dados indicam que a vacina viva modificada contra CDV-CAV-2-CPIV-CPV que testamos é adequada para a vacinação primária, a revacinação 1 ano mais tarde e revacinações posteriores em intervalos de múltiplos anos. Ainda que os dados possam sugerir que a

revacinação a intervalos mais longos do que 3 anos seja justificada, fazer isto poderia estar associado a riscos desnecessários de doença.

Particularmente para a cinomose canina, lapsos amplos ou prolongados na vacinação inevitavelmente resultam em um declínio na imunidade populacional e surtos da doença.^{8,22-24} Para os patógenos respiratórios como CAV-2 e CPIV pode haver um risco contínuo de exposição, tornando importante a manutenção de uma imunidade constante. Os dados sorológicos como os obtidos em nosso estudo, proporcionam uma base racional para a avaliação do status imune e formar um banco de dados que pode ser continuamente atualizado.

Também deve ser reconhecido que as práticas históricas baseadas na revacinação anual tem resultado em excelente controle de doença para os antígenos avaliados neste estudo. Os efeitos da vacina em intervalos estendidos sobre a imunidade da população canina são desconhecidos. Como pertussis em humanos (uma doença respiratória rapidamente controlada por uma vacina eficaz), à medida que ela tornou-se mais rara no homem, a atenção foi desviada da prevenção da doença para possíveis eventos adversos associados com a vacinação e resultou em movimentos de protestos contra a vacina em alguns países. Um estudo revelou que o fator de incidência de pertussis era de 10 a 100 vezes mais baixo em países em que uma alta taxa de vacinação era mantida, em relação a países em que os programas de vacinação foram comprometidos pelos movimentos antivacina.²⁵

Qualquer que seja a abordagem escolhida é apropriado que a vacinação seja considerada e promovida junto aos proprietários de animais de companhia como parte de um programa integral de cuidados com a saúde que enfatiza nutrição, higiene, exames, testes, diagnósticos, tratamento e profilaxia.

^a Vanguard® Plus 5/L Pfizer Inc, N. York, NY. Vanguard® Plus é comercializada no Brasil sob a marca Vanguard® HTLP.

Referências

1. Duval D, Giger U. Vaccine-associated immune-mediated hemolytic anemia in the dog. *J Vet Intern Med* 1996; 10:290-295.
2. Greene CE. Immunophylaxis and immunotherapy In: Greene CE, ed. *Infectious diseases of the dog and cat*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1990;21-53.
3. Scott-Moncrieff JC, Azcona-Olivera J, Glickman NW, et al. Evaluation of antithyroglobulin antibodies after routine vaccination in pet and research dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2002;221:515-521.
4. Mastro JM, Axthelm M, Mathes LE, et al. Repeated suppression of lymphocyte blastogenesis following vaccinations of CPV-immune dogs with modified-live CPV vaccines. *Vet Microbiol* 1986; 12:201-211.
5. Coyne MJ, Postorino Reeves NC, Rosen DK. Estimated prevalence of injection-site sarcomas in cats during 1992. *J Am Vet Med Assoc* 1997;210:249-251.
6. Hendrick MJ, Goldschmidt MH, Shofer FS, et al. Postvaccinal sarcomas in the cat: epidemiological and electron probe microanalytical identification of aluminum. *Cancer Res* 1992;52: 5391-5394.
7. Kass PH, Barnes WG Jr, Spangler WL, et al. Epidemiologic evidence for a causal relation between vaccination and fibrosarcoma tumorigenesis in cats. *J Am Ver Med Assoc* 1993;203:396-405.
8. McCaw D, Thompson M, Tate D, et al. Serum distemper virus and parvovirus antibody titers among dogs brought to a veterinary hospital for revaccination. *J Am Vet Med Assoc* 1998;213: 72-75.
9. Tizard I, Ni Y. Use of serologic testing to assess immune status of companion animals. *J Am Vet Med Assoc* 1998;213:54-60.
10. Twark L, Dodds WJ. Clinical use of serum parvovirus and distemper virus antibody titers for determining revaccination strategies in healthy dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2000;217:1021-1024.
11. Bass EP, Gill MA, Beckenhauer WH. Evaluation of a canine adenovirus type 2 strain as a replacement for infectious canine hepatitis vaccine. *J Am Vet Med Assoc* 1980;177:234-242.
12. Coyne MJ, Burr JHH, Yule TD, et al. Duration of immunity in dogs after vaccination or naturally acquired infection. *Vet Rec* 2001;149:509-515.
13. Gillespie JH. The significance of passive immunity and the biological tests used in the study of distemper. *J Am Vet Med Assoc* 1966;149:623-628.
14. Pollock RV, Carmichael LE. Maternally derived antibody to canine parvovirus infection: transfer, decline and interference with immunization. *J Am Vet Med Assoc* 1982;180:37-43.
15. Swango LJ. Canine viral diseases. In: Ettinger SJ, Feldman ED, eds. *Textbook of veterinary internal medicine*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1995;398-409.

16. Schultz RD. Current and future canine and feline vaccination programs. *Vet Med* 1998;93:233-254
17. Ellis JA, Haines DM, West KH, et al. Effect of vaccination on experimental infection with *Bordetella bronchiseptica* in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2001;218:367-375.
18. Ellis JA, Krakowka GS, Dayton AD, et al. Comparative efficacy of an injectable vaccine and an intranasal vaccine in stimulating *Bordetella bronchiseptica*-reactive antibody responses in seropositive dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2002;220:43-48.
19. Kantor EJ, Wegrzyn RH, Goodnow RA. Canine infectious tracheobronchitis: effects of an intranasal live canine parainfluenza *Bordetella bronchiseptica* vaccine on viral shedding and clinical tracheobronchitis (kennel cough). *Am J Vet Res* 1981;42:1694-1698.
20. Paul MA, Appel M, Barrett R, et al. Report of the American Animal Hospital Association (AAHA) Canine Vaccine Task Force: executive summary and 2003 canine vaccine guidelines and recommendations. *J Am Anim Hosp Assoc* 2003;39:119-131.
21. Klingborg DJ, Hustead DR, Curry-Galvin EA, et al. AVMA Council on Biologic and Therapeutic Agents' report on cat and dog vaccines. *J Am Vet Med Assoc* 2002;221:1401-1407.
22. Carmichael LE. Canine viral vaccines at a turning point – a personal perspective. *Adv Vet Med* 1999;41:289-307.
23. Ek-Kommonen C, Sihvonen L, Pekkanen K, et al. Outbreak of canine distemper in vaccinated dogs in Finland. *Vet Rec* 1997; 141:380-383.
24. Patronek GJ, Glickman LT, Johnson R, et al. Canine distemper infection in pet dogs: II. A case-control study of risk factors during a suspected outbreak in Indiana. *J Am Anim Hosp Assoc* 1995; 31:230-235.
25. Gangarosa EJ, Galazka AM, Wolfe CR, et al. Impact of antivaccine movements on pertussis control: the untold story. *Lancet* 1998;351:356-361.



Laboratórios Pfizer Ltda.
Divisão de Saúde Animal

Rua Alexandre Dumas, 1711 - 8º andar - Cond. Ed. Birmann 11
 Chácara Santo Antônio - São Paulo-SP – CEP 04717-004
 Tel. (11) 0800-111919 / 5185-8500 - CNPJ 46.070.868/0022-93
www.pfizersaudeanimal.com.br