

Duração da resposta sorológica em gatos frente a três antígenos virais

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

As vacinas veterinárias aprovadas pelo USDA, tem historicamente, uma recomendação de revacinação após um ano, ainda que a duração máxima da imunidade não tenha sido estabelecida (são exceções as vacinas contra raiva, com aprovação para intervalos de revacinação de múltiplos anos). O intervalo de revacinação anual reduziu bastante a prevalência de doenças infecciosas em cães e gatos. Além disso, a visita anual para revacinação tem proporcionado aos veterinários e aos proprietários de animais de companhia, um tempo conveniente para um exame físico periódico, e uma revisão e discussão sobre o estado de saúde do animal. Nos últimos anos, entretanto, o intervalo anual de revacinação tem sido cada vez mais questionado como sendo arbitrário e estabelecido com base em conveniência e dados científicos limitados. Foi então proposto basear-se os intervalos de revacinação sobre o risco de doença, determinação de quais são os componentes chaves de um bom programa de imunização, duração da imunidade conferida por vacinas específicas e o risco de reações pós-vacinais.

A emergência durante a última década, de um elo epidemiológico entre a vacinação e fibrossarcomas no local da injeção em gatos,^{1,2} tem sido um fator para a sugestão de recomendações para revacinação em felinos com intervalos > 1 ano.³⁻⁵ Há uma variação na prevalência relatada de sarcomas no local da injeção. Em um estudo, a prevalência foi estabelecida como sendo de 158 casos em 434.638 gatos, ou seja, 3,6 casos/10.000 gatos.⁶ Em outro estudo, a prevalência foi relatada como sendo de 1,9 casos/10.000 gatos.² Mais recentemente, epidemiologistas usaram um banco de dados de 31.671 gatos e estabeleceram uma prevalência de 0,63 sarcomas/10.000 gatos.⁷ Além dos fibrossarcomas, foram relatados possíveis elos com as doenças autoimunes associadas a vacinas em cães e gatos.^{8,9}

Objetivo – Determinar se os gatos vacinados permaneciam soropositivos ou respondiam sorologicamente à revacinação com 3 antígenos virais chave depois de prolongados períodos desde a última vacinação.

Desenho – Levantamento sorológico.

Animais – 272 gatos saudáveis, com proprietários.

Procedimento – Os gatos tinham ≥ 2 anos de idade e estavam vacinados contra o vírus da panleucopenia felina (FPV), calicivírus felino (FCV) e herpesvírus felino (FHV). No dia 0, os gatos 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 gatos tinham respondido sorologicamente se tivessem um título de inibição de hemaglutinação no dia 0 para FPV $\geq 1:40$; um título de soro-neutralização (SN) para FCV $\geq 1:32$; um título de SN para FHV $\geq 1:16$ ou um aumento ≥ 4 vezes no título de anticorpos após a revacinação.

Resultados – A porcentagem de gatos que tinham títulos iguais ou acima dos valores limiares ou que responderam à revacinação com um aumento ≥ 4 vezes no título foi de 96,7% para FPV, 97,8% para FCV e 88,2% para FHV.

Conclusões e Relevância Clínica – Na maioria dos gatos, a vacinação induziu uma resposta que perdurou até ou além de 48 meses para os 3 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 usada em nosso estudo proporciona proteção adequada, mesmo quando administrada com menor frequência do que o intervalo tradicional de um ano. O estudo traz valiosas informações para os clínicos, ajudando a determinar intervalos adequados de revacinação. (*J Am Vet Med Assoc* 2004; 224:61-66)

Para a maioria das doenças de felinos e caninos, o intervalo ótimo de revacinação baseia-se na duração da imunidade após a vacinação. O método definitivo para estabelecer a duração da imunidade é um estudo de desafio em tempo real. Entretanto, geralmente a eficácia das vacinas veterinárias é avaliada pela detecção de proteção de curto prazo contra desafio realizado algumas semanas após a vacinação primária. As exceções mais notáveis são as vacinas contra raiva, para as quais uma duração de imunidade de 1 a 3 anos em cães e gatos deve ser comprovada, como uma salvaguarda para a saúde pública. Presentemente, com relação às recomendações de intervalo para revacinação nos rótulos dos produtos, o Centro para Produtos Biológicos Veterinários do USDA afirma que o papel dos títulos sorológicos sustentados na prevenção de doença não tem sido confirmado. O custo e a dificuldade de manter animais em isolamento por períodos prolongados, assim como as preocupações com o bem estar dos animais mantidos em condições experimentais por um tempo longo, tornam impraticável a condução de estudos sobre a duração da imunidade de múltiplos anos em uma população de tamanho adequado. Além disso, certos fatores inerentes ao modelo de desafio da imunidade podem, algumas vezes, limitar sua relevância ou praticidade para comprovar a eficácia. A suscetibilidade a algumas doenças pode variar com a idade do animal (gatos mais velhos, por exemplo, são mais resistentes do que os filhotes a infecção por FeLV), e o isolamento experimental dos animais cria um ambiente artificial que não reproduz padrões naturais de exposição e suscetibilidade. Assim, a resposta sorológica à vacinação tem sido proposta e utilizada como alternativa útil aos estudos de desafio em tempo real para determinar a duração da imunidade.¹⁰⁻¹⁶ Esta abordagem é potencialmente valiosa em doenças nas quais os dados sorológicos são indicativos de proteção.

O objetivo do estudo aqui relatado foi determinar a duração da resposta sorológica depois da vacinação contra os 3 patógenos virais mais amplamente utilizados na vacinação de felinos – vírus da panleucopenia felina (FPV), calicivírus felino (FCV) e herpesvírus felino (FHV).^{5,14}

Em diversos estudos, as respostas de anticorpos séricos induzidos por vacina frente a cada um destes antígenos tem sido correlacionadas com resistência a infecção ou doença clínica.^{12,14,15} Os gatos foram agrupados em categorias de alto ou de baixo risco para determinar se o estilo de vida e o risco de doença correlacionavam-se com a resposta sorológica.

Materiais e Métodos

Gatos – Os gatos foram selecionados para o estudo depois de uma cuidadosa avaliação de seus prontuários médicos. Foram incluídos 272 gatos com proprietários, animais de ambos os sexos, castrados ou não, de diversas idades, raças, pesos, estilos de vida e tempo decorrido desde a última vacinação. Era exigido que os gatos fossem clinicamente normais, tivessem resultado negativo no dia 0 para FeLV e FIV, tivessem pelo menos 2 anos de idade, não tivessem sido vacinados nos últimos 12 meses, e não tivessem nenhum histórico de doença causada por FPV, FCV, FHV ou infecção por *Chlamydia psittaci* (*Chlamydophila felis*). Além disso, os gatos 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,^a 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. Os gatos eram excluídos se tivessem um histórico de intolerância a vacina como alergia, doença sistêmica grave de qualquer tipo, tivessem sido tratados com uma droga antiinflamatória nos 30 dias anteriores ou um agente imunossupressor nos 60 dias anteriores, estivessem prenhes, ou tivessem recebido uma vacina FPV-FCV-FHV que não fosse da mesma linha da vacina usada no estudo. Os gatos eram mantidos por seus proprietários em ambientes domésticos convencionais, que incluíam em alguns casos domicílios com múltiplos gatos.

Seleção do local – O estudo foi conduzido em 38 clínicas veterinárias de animais de companhia nos Estados Unidos e 2 clínicas no Canadá. Estas clínicas tinham clientela, história de uso de vacinação e um sistema de arquivo dos prontuários que permitia que o protocolo do estudo fosse seguido. Em cada local, pelo menos um veterinário foi designado como investigador ou clínico examinador. Os pesquisadores foram estimulados a incluir gatos que não tivessem recebido vacinas por um período prolongado. Todas as clínicas participantes forneceram declarações atestando o uso exclusivo da mesma linha de vacinas que a vacina a ser testada durante o período de vacinações anteriores. Os proprietários de gatos assinaram formulários de consentimento, concordando em participar do estudo e em seguir seu protocolo.

Vacina do teste – Para a revacinação no dia 0 dos gatos incluídos no estudo, foi usada uma vacina viva modificada contra FPV-FCV-FHV, combinada com *C. psittaci*^a (isto é, a vacina do teste). A vacina

foi administrada de acordo com as instruções do rótulo (1 ml, SC). Todas as vacinações anteriores contra FPV, FCV e FHV tinham sido realizadas com uma vacina da mesma linha que a vacina do teste, com ou sem o componente *C. psittaci*.

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 recebia informações sobre o histórico de vacinações dos animais. Em cada amostra foram determinados os títulos de inibição da hemaglutinação (IH) de anticorpos contra FPV e os títulos de soro-neutralização (SN) de anticorpos contra FCV e FHV. Diluições seriadas ao dobro dos soros foram inoculadas em uma placa de microtitulação com 96 cavidades, incubadas e avaliadas quanto à detecção do ponto final (“end-point”). A linhagem VR953 de hemácias de suíno foi usada como substrato para os testes de IH. A linhagem C-14 de células renais de felino de Crandell (CRFK) foi usada como substrato para testes de SN para FCV, e a cepa C-27 de células CRFK como substrato para testes de SN para FHV. Os substratos celulares foram obtidos do American Type Culture Collection. Os “end-points” de titulação foram a aglutinação para os testes IH e o efeito citopático para os testes de SN.

Um gato foi considerado como respondedor sorológico no respectivo teste de antígeno se fosse soropositivo para anticorpos contra o antígeno 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]). Os títulos mínimos de anticorpos estabelecidos pelo CUVDL, para determinar se um gato era soropositivo (título IH para anticorpos contra FPV, > 1:40; título SN para anticorpos contra FCV > 1:32 e título SN para anticorpos contra FHV >1:16), foram usados como referência.

Questionário sobre estilo de vida e risco de

doença – No dia 0, o proprietário do gato preenchia um questionário sobre estilo de vida e risco de doença para cada um dos gatos. Com base nas respostas do questionário, os gatos foram classificados com sendo do grupo de alto ou de baixo risco. Os gatos eram incluídos no grupo de baixo risco se vivessem em domicílios com 3 gatos ou menos; se todos os gatos do domicílio permanecessem dentro de casa 100% do tempo, ou se não tivessem ido a um gatil, tido contato com um tratador ou ido a uma exposição de gatos por mais de 24 horas no ano anterior.

Qualquer gato que não atendesse aos critérios de baixo risco era classificado como sendo de alto risco.

Procedimento do estudo – Quando era incluído no estudo (dia 0), cada um dos gatos era examinado quanto à saúde geral e uma amostra de 0,5 ml de sangue era coletada para o teste diagnóstico de FeLV e FIV. Para determinar a exposição a estes agentes, foi usado um kit de teste ELISA padrão, para antígeno FeLV p27 e anticorpos contra FIV, para uso em clínicas^b. Se os resultados do ELISA para FeLV e FIV fossem negativos e se fossem confirmados os critérios de inclusão, era coletada uma amostra de aproximadamente 5 ml de sangue da veia jugular ou outra veia periférica. O sangue era coletado em um tubo separador de soro e centrifugado, sendo o soro colocado em um tubo 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 gato era vacinado de acordo com as instruções do rótulo (1 ml, SC). Cinco a 7 dias após a vacinação, cada gato foi novamente examinado e uma segunda amostra de sangue foi obtida e processada como descrito anteriormente. As amostras de soro foram congeladas antes da remessa. As duas amostras de soro foram enviadas juntas, em gelo, ao laboratório diagnóstico para a avaliação sorológica. Os gatos foram observados quanto à ocorrência de reações adversas imediatamente após a vacinação, e monitorados pelos proprietários durante 5 a 7 dias após a vacinação quanto ao desenvolvimento de efeitos adversos. A participação dos gatos no estudo foi concluída depois da coleta da segunda amostra de sangue.

Com base no período de tempo desde a última vacinação (PTUV), os gatos foram classificados em um dos seguintes 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 gato foi determinada a resposta sorológica frente aos 3 antígenos em teste e os títulos de anticorpos foram distribuídos nas respectivas categorias de PTUV.

Análise estatística – 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 foram a categoria PTUV de 6 meses, tempo da amostra pré ou pós-vacinação, sendo determinada a interação categoria PTUV por tempo da 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

da amostragem fosse significativa ($P < 0,05$). Para cada antígeno, as categorias PTUV foram comparadas dentro do tempo da amostra se a categoria PTUV ou a interação categoria PTUV por tempo da amostra fosse significativa ($P < 0,05$). 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

Os gatos incluídos no estudo tinham idades variando entre 2 e 17 anos. Com base nas respostas ao questionário sobre estilo de vida e risco de doença, 86 dos 272 gatos (32%) foram classificados como de baixo risco e 186 (68%) como de alto risco. A maioria dos gatos (57,7%) tinha sido vacinada nos 2 anos anteriores mas mais de um quarto não tinha sido vacinado há 3 anos ou mais, e 12,1% não tinham sido vacinados há 4 anos ou mais. Foi feita a determinação da média geométrica dos títulos de anticorpos e das faixas dos títulos de anticorpos para cada um dos 3 antígenos no dia 0 em cada intervalo PTUV de 6 meses. Ainda que alguns gatos tivessem títulos de anticorpos menores do que os valores soropositivos mínimos recomendados pelo CUVDL, a MG dos títulos de anticorpos ultrapassava os valores mínimos para todos os antígenos em todos os intervalos PTUV.

Tabela 1. Média geométrica (MG) dos títulos de inibição da hemaglutinação (IH) contra o vírus da panleucopenia em gatos no dia 0 e nos dias 5 a 7 após a revacinação. Os gatos 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 (meses)							
	Global (n =272)	12-18 (108)	19-24 (49)	25-30 (25)	31-36 (19)	37-42 (25)	43-48 (13)	>48 (33)
Dia 0, MG título	NA	1.036	732	1.026	654	617	659	472
Dia 0, faixa títulos	NA	10 a 12.800	40 a 5.120	20 a 7.680	40 a 5.120	10 a 3.840	10 a 5.120	10 a 9.600
Dia 5 a 7, MG título	NA	1.009	787	1.246	719	665	698	600
Dia 5 a 7, faixa títulos	NA	10 a 7.680	40 a 5.120	20 a 5.120	40 a 3.840	30 a 3.840	10 a 5.120	10 a 12.800
No. total respondedores*	253	104	49	24	19	24	12	31
% respondedores*	96,7	96,3	100	96,0	100	96,0	92,3	93,9
No. baixo risco (respondedores*)	86 (84)	36 (34)	14 (14)	7 (7)	4 (4)	8 (8)	7 (7)	10 (10)
No. alto risco (respondedores*)	186 (179)	72 (70)	35 (35)	18 (17)	15 (15)	17 (16)	6 (5)	23 (21)

* Com base no título IH pré-vacinação (dia 0) > 1:40 ou aumento > 4 vezes no título IH pós-vacinação. NA = Não se aplica.

Tabela 2. Média geométrica (MG) dos títulos de soro-neutralização (SN) contra calicivírus felino em gatos no dia 0 e nos dias 5 a 7 após a revacinação. Os gatos 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 (meses)							
	Global (n =272)	12-18 (108)	19-24 (49)	25-30 (25)	31-36 (19)	37-42 (25)	43-48 (13)	>48 (33)
Dia 0, MG título	NA	430	433	219	180	323	430	687
Dia 0, faixa títulos	NA	4 a 81.920	24 a 6.144	16 a 4.096	24 a 2.048	8 a 6.144	64 a 10.240	32 a 30.720
Dia 5 a 7, MG título	NA	554	555	393	349	458	517	877
Dia 5 a 7, faixa títulos	NA	12 a 30.720	32 a 8.192	12 a 6.144	64 a 3.072	8 a 6.144	96 a 3.840	48 a 40.960
No. total respondedores*	266	107	49	24	19	21	13	33
% respondedores*	97,8	99,1	100	96,0	100	84,0	100	100
No. baixo risco (respondedores*)	86 (83)	36 (36)	14 (14)	7 (7)	4 (4)	8 (5)	7 (7)	10 (10)
No. alto risco (respondedores*)	186 (183)	72 (71)	35 (35)	18 (17)	15 (15)	17 (16)	6 (6)	23 (23)

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 3. Média geométrica (MG) dos títulos de SN contra o herpesvírus felino no dia 0 e nos dias 5 a 7 após a revacinação. Os gatos 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 (meses)							
	Global (n =272)	12-18 (108)	19-24 (49)	25-30 (25)	31-36 (19)	37-42 (25)	43-48 (13)	>48 (33)
Dia 0, MG título	NA	41	46	41	39	27	45	36
Dia 0, faixa títulos	NA	4 a	6 a	4 a	6 a	4 a	16 a	4 a
		512	1.024	256	256	128	512	256
Dia 5 a 7, MG título	NA	53	67	66	57	43	71	46
Dia 5 a 7, faixa títulos	NA	4 a	16 a	8 a	8 a	12 a	16 a	4 a
		768	768	256	512	256	512	512
No. total respondedores*	240	91	47	23	18	20	13	28
% respondedores*	88,2	84,3	95,9	92,0	94,7	80,0	100	84,8
No. baixo risco (respondedores*)	86 (80)	36 (33)	14 (14)	7 (7)	4 (3)	8 (8)	7 (7)	10 (8)
No. alto risco (respondedores*)	186 (160)	72 (58)	35 (33)	18 (16)	15 (15)	17 (12)	6 (6)	23 (20)

* Com base no título SN pré-vacinação > 1:16 ou aumento > 4 vezes no título SN pós-vacinação. Ver restante legenda na Tabela 1.

FPV – Duzentos e sessenta e três dos 272 gatos (96,7%) eram respondedores para FPV (isto é, título IH para FPV > 1:40 no dia 0 ou um aumento de > 4 vezes no título IH depois da vacinação no dia 0), independente do estilo de vida. Oitenta e quatro dos 86 gatos (97,7%) no grupo de baixo risco e 179 dos 186 gatos (96,2%) no grupo de alto risco apresentaram resposta sorológica (Tabela 1). Foi detectado um aumento não significativo na MG dos títulos IH em todas as categorias PTUV, exceto o grupo de 12 a 18 meses, que teve uma diminuição não significativa de 1.036 para 1.009. As únicas diferenças significativas entre os gatos da categoria de alto risco e de baixo risco com relação à MG dos títulos IH foram observadas na amostra coletada antes da vacinação no grupo PTUV 31 a 36 meses, e as amostras pré e pós-vacinação no grupo PTUV 43 a 48 meses. A categoria de baixo risco teve MG mais elevada de títulos IH.

FCV – Duzentos e sessenta e seis dos 272 gatos (97,8%) foram respondedores para FCV (título IH para FPV > 1:32 no dia 0 ou um aumento de > 4 vezes no título IH depois da vacinação no dia 0), independente do estilo de vida. Oitenta e três dos 86 gatos (96,5%) no grupo de baixo risco e 183 dos 186 gatos (98,4%) no grupo de alto risco apresentaram resposta sorológica (Tabela 2). Não houve necessariamente uma queda na MG dos títulos no dia 0 à medida que aumentou o PTUV. A comparação entre a MG dos títulos antes e depois da vacinação no dia 0 indicou que ocorreu uma resposta sorológica significativa para FCV em todas as categorias PTUV, exceto nos grupos 43 a 48 meses e > 48 meses. As únicas diferenças significativas entre os gatos da categoria de alto risco e de baixo risco estavam na amostra pré-vacinação no grupo PTUV 19 a 24 meses, e nas amostras coletadas antes e após a vacinação no grupo PTUV 37 a 42 meses. A categoria de baixo risco teve MG de títulos mais baixa.

FHV – Duzentos e quarenta dos 272 gatos (88,2%) eram respondedores para FHV (título SN > 1:16 no dia 0 ou um aumento de > 4 vezes no título SN depois da vacinação no dia 0), independente do estilo de vida. Oitenta dos 86 gatos (93,0%) no grupo de baixo risco e 160 dos 186 gatos (86,0%) no grupo de alto risco apresentaram resposta sorológica (Tabela 3). Os títulos no dia 0 foram relativamente constantes, dentro da diluição seriada ao dobro em todas as categorias PTUV ($P > 0,05$). Depois da vacinação no dia 0, houve um aumento significativo nos títulos em todas as categorias PTUV. Não houve diferenças significativas entre os títulos das categorias de alto risco e baixo risco.

Eventos adversos – Em 8 gatos foram relatados eventos adversos, possivelmente relacionados com a vacinação no dia 0. Estas seqüelas foram caracterizadas como brandas e incluíram sinais de letargia, pirexia, alopecia, anorexia, perda de peso e hematúria. Os sinais clínicos tiveram resolução espontânea ou com tratamento apropriado em 6 gatos. São desconhecidos os desfechos nos outros 2 gatos com letargia, anorexia ou pirexia. Não foi estabelecido se havia uma relação causal entre estes eventos adversos e a vacinação.

Discussão

O achado central de nosso estudo foi que, para a maioria dos gatos, a vacinação induziu uma resposta sorológica para os 3 antígenos virais que ultrapassou os valores protetores presumidos por um período prolongado, perdurando por até 4 anos ou mais em alguns casos. Resultados de outros estudos indicam que o status soropositivo para FPV, FCV e FHV está correlacionado com proteção. Scott e Geissinger¹⁴ verificaram que anticorpos neutralizantes (VN) contra os vírus FCV e FHV proporcionaram uma proteção substancial contra o desafio viral durante 3 anos ou mais. Também determinaram que os títulos VN

pós-vacinais contra anticorpos FPV proporcionaram proteção completa contra o desafio administrado até 7,5 anos mais tarde. Os limiares soropositivos para estes testes VN foram $> 1:10$ para FPV, $> 1:4$ para FCV e $> 1:2$ para FHV. Lappin et al.¹² verificaram que, independente do tipo de vacina ou do intervalo após a vacinação, os gatos estavam protegidos contra o desafio virulento se houvesse anticorpos detectáveis contra FPV, FCV ou FHV. No estudo feito por estes autores, os valores soropositivos mínimos foram títulos IH para FPV $> 1:10$ e títulos VN para FCV e FHV $> 1:8$. Pode haver uma variação entre ensaios nos métodos sorológicos usados nestes estudos e os usados no nosso estudo. Os resultados essenciais destes estudos, contudo, mostram que mesmo concentrações séricas muito baixas de anticorpos contra FPV, FCV ou FHV estão correlacionadas com proteção. Outros pesquisadores determinaram que um cão ou um gato que tenha desenvolvido uma resposta imune após a vacinação, terá células de memória imunológica que ativarão uma rápida e efetiva resposta sorológica frente a uma nova exposição ao agente, mesmo que os títulos séricos de anticorpos tenham diminuído, chegando a concentrações baixas ou até mesmo não detectáveis.¹⁵

A resposta sorológica à vacinação pode variar, dependendo da potência da vacina, variações entre cepas e o uso de um agente vivo ou inativado.^{11,17}

Através dos registros de nosso estudo foram verificados que todos os gatos tinham sido vacinados com uma vacina da mesma linha de vacinas FPV-FHV-FCV durante toda a vida, evitando desta forma as variações nos agentes imunizantes (em alguns gatos, a vacina incluía um componente *C. psittaci*). Os gatos eram excluídos se tivessem um histórico conhecido de doença clínica causada por FPV, FHV ou FCV, minimizando a probabilidade de que a resposta sorológica fosse resultado de uma exposição natural. Para assegurar que fossem usados métodos de teste uniformes, todos os testes sorológicos foram realizados no mesmo laboratório diagnóstico. A inclusão no estudo foi limitada a gatos adultos, eliminando a probabilidade de que os títulos de anticorpos fossem devido a anticorpos maternos. Os procedimentos anteriores à triagem excluíram gatos que fossem considerados como estando sob risco de doenças imunossupressoras ou gatos que tivessem recebido medicamentos que poderiam influenciar a resposta sorológica. Assim, há uma garantia razoável de que os critérios de seleção ou as variações nos métodos e materiais não influenciaram de maneira mensurável a duração e o grau de resposta sorológica a uma vacina específica contra FPV-FHV-FCV.

Com a compreensão de que um menor risco de doença pode ser influenciado pela localização

urbana comparada com a rural, os resultados do questionário sobre estilo de vida sugeriram que a maioria dos gatos tinha um contato substancial com outros gatos ou ambientes que eram fontes potenciais de doença infecciosa. Em nosso estudo, entretanto, as maiores oportunidades para exposição entre os gatos da categoria de alto risco não pareceram estar associadas com a resposta sorológica à vacinação em nenhum dos intervalos PTUV de 6 meses. Possivelmente isto pode ser atribuído à exclusão de gatos com uma história clínica de doenças relacionadas a FPV, FCV ou FHV. Foi levantada a hipótese de que é provável que os gatos de alto risco encontrem a exposição natural e, como resultado, tenham um aumento nos títulos de anticorpos. Os resultados de nosso estudo não parecem apoiar este argumento para FCV, porque encontramos apenas 3 intervalos em que os gatos da categoria de baixo risco tinham MG de títulos SN mais baixos do que os da categoria de alto risco. Em todos os exemplos, a MG de títulos IH era $> 1:32$.

Ainda que, após a vacinação, os aumentos na MG de títulos fossem < 4 vezes para qualquer intervalo PTUV, a revacinação dos gatos soropositivos muitas vezes resulta em pouca ou nenhuma resposta sorológica, porque o antígeno vacinal é neutralizado em uma certa medida pelos anticorpos pré-existentes. Em um estudo⁶ envolvendo 106 cães vacinados com parvovírus canino no período de 1 a 4 anos antes, e apesar do fato de que este vírus é altamente imunogênico,¹⁷ apenas 1 cão teve um aumento de 4 vezes ou mais no título de anticorpos depois da revacinação. Scott e Geissinger¹⁴ relataram fortes respostas anamnéticas depois de desafios com FPV, FCV ou FHV em gatos vacinados, mas estes aumentos acentuados não apareciam até 14 a 28 dias após a exposição. Se em nosso estudo os anticorpos tivessem sido medidos depois de 5 a 7 dias após a revacinação, respostas sorológicas maiores poderiam ter sido detectadas.

Apesar da resposta sorológica geralmente ter longa duração após a vacinação, poucos gatos foram encontrados em 16 das 21 categorias PTUV com títulos de anticorpos abaixo do limiar protetor no dia 0. Mesmo no grupo com o intervalo mais curto depois da última vacinação (grupo de 12 a 18 meses), alguns gatos tinham títulos de anticorpos no dia 0 inferiores aos valores protetores, e não tinham resposta anamnética pós-vacinação contra FPV (3,7% não respondedores), FCV (0,9% não respondedores) ou FHV (15,7% não respondedores). A falha de alguns gatos em desenvolver uma resposta sorológica robusta 12 a 18 meses depois da vacinação sugere que uma revacinação anual durante 2 anos, depois de um esquema de vacinação primária com 2 doses, pode ser benéfica para um gato jovem com um sistema imune que pode não estar totalmente desenvolvido, especialmente se o histórico de vacinação for

desconhecido. Outros fatores que podem afetar negativamente a habilidade de um animal responder à vacinação incluem anticorpos maternos, imunodeficiências congênitas ou adquiridas, outras doenças concomitantes, nutrição inadequada, medicamentos imunossupressores e stress.

Ainda que o nosso estudo enfoque as respostas sorológicas à vacinação, deve-se observar que os anticorpos séricos não são as únicas fontes de proteção. Mesmo quando os anticorpos séricos não são detectáveis, a imunidade mediada por células e a rápida resposta de células de memória imunológica frente à revacinação também contribuem para a proteção.^{5,10,14,15} Assim, a não detecção de anticorpos séricos em gatos vacinados não corresponde necessariamente à suscetibilidade à doença.¹⁰⁻¹² Os anticorpos são uma indicação indireta do braço da resposta imune, mediada por células, os linfócitos T, que são ativados pelos linfócitos B. Assim, mesmo quando detectados meses a anos depois da vacinação, os anticorpos séricos indicam que o animal tem memória imunológica suficiente para uma rápida resposta anamnésica celular ou resposta de anticorpos. Ainda que os anticorpos séricos possam não ser diretamente responsáveis pela anulação da infecção viral intracelular, eles contribuem para as defesas do hospedeiro e são considerados como um indicador viável de imunidade.¹⁵

Outros estudos examinaram a duração da resposta sorológica frente a FPV, FCV e FHV antes do desafio experimental. Scott e Geissinger¹⁴ verificaram que 2 doses primárias de uma vacina inativada contra FPV-FCV-FHV induziram títulos VN detectáveis por > 3 anos para os 3 antígenos (n = 9 gatos) e que os títulos VN de anticorpos contra FPV persistiram durante > 7 anos.¹⁴ Foi observada nestes gatos uma proteção variável contra o desafio virulento por FCV ou FHV, ainda que todos os gatos permanecessem clinicamente normais depois do desafio com FPV. Lappin et al.¹² determinaram que 3 vacinas contra FPV, FCV e FHV induziram anticorpos específicos, detectáveis por ELISA, de 9 a 36 meses depois da vacinação em alguns gatos, e que resultados soropositivos tiveram valor preditivo positivo para proteção contra desafio virulento. Neste estudo, todos os 15 gatos vacinados que eram soropositivos para FPV, todos os 38 gatos vacinados que eram soropositivos para FCV e 19 dos 21 gatos vacinados que eram soropositivos para FHV resistiram ao desafio.

No caso das vacinas humanas, a determinação da duração da imunidade é conduzida pela coleta de dados sobre a incidência da doença e ajustando a frequência da vacinação com base nos resultados. Por exemplo, a Organização Mundial da Saúde, planeja interromper a vacinação oral contra poliomielite após não ser detectado nenhuma transmissão do vírus selvagem de pólio no mundo

durante 3 anos consecutivos pelos programas de vigilância que são capazes de detectar 1 caso de paralisia flácida aguda, não associada a poliomielite, por 100.000 crianças com < 15 anos de idade.¹⁸ Hsia et al.¹⁹ determinaram que a prevalência da doença de Lyme precisa ultrapassar 10% antes que a vacinação com reforços anuais se torne mais eficiente do que a não vacinação. Um método similar para avaliar, de forma prospectiva, a prevalência da doença na grande população de animais de companhia que está sob o impacto dos atuais protocolos de vacinação encontraria dificuldades na coleta e análise dos dados.

A distribuição de gatos entre os intervalos PTUV revelou que 39,7% dos gatos receberam o esquema tradicional de revacinação anual contra os 3 antígenos chaves para felinos, enquanto que 26,1% foram vacinados a cada três anos ou com frequência menor. Os veterinários muitas vezes encontram gatos que são vacinados com pouca frequência. Uma das questões periféricas, que nosso estudo procurou responder, foi o risco de suscetibilidade associado a intervalos irregulares ou prolongados entre as vacinações em uma situação de exposição natural, comparando gatos em categorias de alto e de baixo risco. Assim, selecionamos uma alta porcentagem de gatos que tinham sido vacinados a intervalos > 1 ano. Atualmente, a American Association of Feline Practitioners e a Academy of Feline Medicine recomendam a revacinação contra FPV, FCV e FHV a intervalos de 3 anos depois da vacinação primária e revacinação anual no primeiro ano,³ e os dados de nosso estudo parecem sustentar esta recomendação independente dos riscos associados ao estilo de vida do gato. Recomendações similares foram feitas recentemente pelo Conselho sobre Agentes Biológicos e Terapêuticos da AVMA.⁴

Deve ser reconhecido que as práticas históricas de imunização, baseadas na revacinação anual, resultaram em excelente controle das doenças causadas pelos antígenos avaliados em nosso estudo. Os efeitos de uma mudança para intervalos de vacinação prolongados sobre a população de felinos são desconhecidos. Como pertussis no homem (uma doença respiratória rapidamente controlada por uma vacina eficaz), a medida que a doença se tornou mais rara, a atenção foi desviada da prevenção da doença para possíveis eventos adversos associados com a vacinação e resultou em movimentos contra a vacina em alguns países. Um estudo²⁰ revelou que o fator de incidência de pertussis era de 10 a 100 mais baixo em países em que uma alta taxa de vacinação era mantida, do que nos países em que os programas de vacinação foram comprometidos por movimentos antivacina.

As vacinas devem ser administradas com os mesmos princípios que se aplicam aos produtos farmacêuticos. Devem ser cuidadosamente

selecionadas, administradas apropriadamente e o animal deve ter sua resposta monitorada.

Os objetivos da vacinação dos animais de companhia são proteger o número máximo de indivíduos na população sob risco, vacinar cada animal não mais frequentemente do que o necessário, e vacinar apenas contra os agentes infecciosos para os quais há um risco razoável de exposição e de doença.

^a Felocell 4, Pfizer Inc, N. York, NY

^b Snap FIV antibody/FeLV antigen test, IDEXX Laboratories, Westbrook, Me.

Referências

- Hendrick MJ, Goldschmidt MH, Shofer FS, et al. Postvaccinal sarcomas in the cat: epidemiological and electron probe microanalytical identification of aluminium. *Cancer Res* 1992;52:5391-5394.
- Kass PH, Barnes WG Jr, Spangler WL, et al. Epidemiologic evidence for a causal relation between vaccination and fibrosarcoma tumorigenesis in cats. *J Am Vet Med Assoc* 1993;2003:396-405.
- Richards J, Rodan I, Elston T, et al. Feline vaccine selection and administration. *Compend Contin Educ Pract Vet* 2001;23:71-80.
- 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.
- Schultz RD. Current and future canine and feline vaccination programs. *Vet Med* 1998;93:233-254.
- 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.
- Gobar GM, Kass PH. World Wide Web-based survey of vaccination practices, postvaccinal reactions, and vaccine site-associated sarcomas in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2002;220:1477-1482.
- Greene CE, Schultz RD, Ford RB. Canine vaccination. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2001;31:473-492.
- 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.
- Feline vaccine liability and management. *Comp Contin Educ Pract Vet* 2001;23:116-126,165.
- 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.
- Lappin MR, Andrews J, Simpson D, et al. Use of serologic tests to predict resistance to feline herpesvirus 1, feline calicivirus, and feline parvovirus infection in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2002;220:38-42.
- McCaw DL, 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.
- Scott FW, Geissinger CM. Long-term immunity in cats vaccinated with an inactivated trivalent vaccine. *Am J Vet Res* 1999;60:652-658.
- Tizard I, Ni Y. Use of serologic testing to assess immune status of companion animals. *J Am Vet Med Assoc* 2000;217:1021-1024.
- Carmichael LE. Canine viral vaccines at a turning point – a personal perspective. *Adv Vet Med* 1999;41:289-307.
- Technical Consultative Group to the World Health Organization on the Global Eradication of Poliomyelitis. "Endgame" issues for the global polio eradication initiative. *Clin Infect Dis* 2002;34:72-77.
- Hsia EC, Chung JB, Schwrtz JS, et al. Cost-effectiveness analysis of the Lyme disease vaccine. *Arthritis Rheum* 2002;46:1651-1660.
- 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