

Novas diretrizes vacinais para cães – uma abordagem técnica e ética

New vaccination directives for dogs – a technical and ethical approach

Nuevas criterios de vacunación en perros – una visión técnica y ética

Sylvia Melo Rosa Angélico
médica veterinária autônoma
contato@cachorroverde.com.br

César Augusto Dinóla Pereira
MV. prof. titular e assessor acadêmico
Universidade Anhembi Morumbi –
Laureate International Universities
dinolaca@anhembi.br

Resumo: Uma série de mudanças nos protocolos vacinais de animais de estimação têm sido adotadas por uma crescente parcela de veterinários nos Estados Unidos, Canadá, Europa e Oceania. As diretrizes vacinais internacionais recomendam a elaboração de protocolos de imunização customizados, levando-se em consideração fatores relacionados à patogenicidade do agente etiológico, ao risco de exposição a ele e à disponibilidade de tratamento, bem como à longevidade e à eficácia da proteção conferida pelas vacinas comercialmente disponíveis. Além disso, inúmeros estudos reportam os possíveis riscos à saúde animal associados ao uso excessivo de imunógenos, em particular as reações adversas às vacinas. Nesse contexto, a presente revisão bibliográfica propõe uma análise crítica e racional dos protocolos de vacinação atualmente empregados no Brasil.

Unitermos: imunidade, vacinação, anticorpos, titulação

Abstract: Changes to the vaccination protocol for domestic animals have been adopted by a growing section of veterinarians in the United States, Canada, Europe and Oceania. International vaccination directives recommend the development of customized immunization protocols, taking into consideration factors related to the pathogenicity of the etiological agent and the risk of exposure, as well as availability of treatment and the longevity and efficiency of the protection afforded by the commercially available vaccines. Furthermore, countless studies report the possible risks to animal health associated with the excessive administration of immunogens, in particular the adverse effects of vaccines. Within this context, this literature review proposes a critical and rational analysis of the current vaccination protocols in Brazil.

Keywords: immunity, vaccination, antibodies, titration

Resumen: Un número cada vez mayor de veterinarios de Estados Unidos, Canadá, Europa y Oceanía, están adoptando una serie de cambios en los protocolos de vacunación de los animales de compañía. Los criterios internacionales de vacunación recomiendan la elaboración de protocolos de inmunización individuales, teniendo en cuenta factores relacionados a la patogenicidad del agente etiológico, el riesgo de exposición al mismo y la disponibilidad de tratamiento. También son considerados la duración y la eficiencia de la protección dada por las vacunas disponibles en el mercado. Además, una gran cantidad de estudios muestran los posibles riesgos asociados a la salud del animal, relacionados al uso excesivo de inmunógenos, particularmente las reacciones adversas a las vacunas. Dentro de este contexto, la presente revisión de literatura propone un análisis crítico y racional de los protocolos de vacunación que actualmente son utilizados en Brasil.

Palabras clave: inmunidad, vacunación, anticuerpos, titulación

Introdução

As últimas décadas trouxeram novos conhecimentos, que, aliados a avançadas técnicas de processamento de produtos biológicos, possibilitaram a fabricação de vacinas mais eficientes e diversificadas para animais de companhia. Consequentemente, os reforços vacinais anuais tornaram-se um dos procedimentos mais corriqueiros na rotina do clínico de pequenos animais. Atualmente, até quatro ou mais imunógenos diferentes são aplicados em cada paciente canino, de

forma padronizada, independentemente de seu histórico ou estilo de vida. Nos primórdios do desenvolvimento de vacinas comerciais para cães, no final da década de 1950, considerava-se que a máxima proteção seria atingida com a máxima estimulação antigênica. Esse conceito se baseava no fato de que os produtos da época eram menos eficazes em produzir imunidade duradoura, superior a um ano^{1,2}. A vacinação anual tornou-se então uma conduta rotineira nas décadas subsequentes¹.

A partir de 1990, foram publicados os primeiros relatos de eventos adversos possivelmente associados à vacinação. Fibrossarcomas originados no local de aplicação da vacina em gatos³ e o aumento da ocorrência de doenças autoimunes em cães, em especial de anemia hemolítica autoimune (AHAI)^{4,5}, motivaram questionamentos sobre a segurança e a necessidade de reforços vacinais anuais⁶. Desde então, diferentes abordagens para a elaboração do protocolo vacinal de animais de estimação têm sido publicadas e defendidas por entidades e associações veterinárias internacionais^{2,7-10}.

Atualmente, é conhecida a duração da proteção conferida por cada tipo de vacina⁹ e exames de titulação de anticorpos específicos tornaram possível customizar os protocolos de acordo com as necessidades de proteção específicas de cada animal^{1,11,12}.

A presente revisão tem por objetivos abordar os principais pontos das novas diretrizes vacinais e discutir sua aplicação ao contexto do nosso país, de modo a auxiliar o clínico-geral a instituir um protocolo vacinal seguro, efetivo e, sobretudo, ético para os pacientes e clientes.

Imunologia veterinária

O organismo conta com múltiplos mecanismos interligados para interceptar o desenvolvimento de infecções nos animais¹³, dentre os quais se destacam:

- barreiras anatômicas, que dificultam a penetração de microrganismos invasores: superfícies de revestimento, mecanismos de “autolimpeza” (espirros, tosse, descamação, diarreia etc.) e a microbiota corpórea;
- imunidade inata, que fornece uma rápida proteção inicial graças aos sistemas de inflamação e à ação de fagócitos, proteínas e enzimas específicas;
- imunidade adquirida, ou adaptativa, responsável por montar uma resistência efetiva e específica, de longa duração, proporcionada principalmente por linfócitos T e B.

A imunidade adquirida é basicamente garantida por dois sistemas. Um deles é direcionado contra os microrganismos intracelulares ou endógenos. Nesse mecanismo, células especializadas (linfócitos T, macrófagos e *natural killers*) destroem as células infectadas. Trata-se da resposta imune celular. O segundo grande sistema da imunidade adquirida é mediado por anticorpos, imunoglobulinas que agem especificamente contra o tipo de antígeno que estimulou sua produção. Eles se encontram difundidos pelos fluidos corporais, principalmente na circulação sanguínea, e medeiam a destruição de invasores extracelulares. Os anticorpos são produzidos por plasmócitos, células derivadas de linfócitos B, e fazem parte da chamada resposta humoral¹³.

A vacinação de um indivíduo por meio da inoculação de antígenos atenuados ou inativados visa induzir de forma segura a estimulação da resposta adaptativa, com a consequente formação de células de memória, bem como a persistência da produção de anticorpos, de forma que um cão imunizado possa apresentar títulos protetores de anticorpos em sua corrente sanguínea, particularmente da classe IgG, por vários anos após a administração eficaz de uma vacina^{9,13}.

Titulação de anticorpos IgG

Os anticorpos IgG são sintetizados por plasmócitos no baço, linfonodos e medula óssea e estão presentes em grandes concentrações no sangue. São conhecidos como anticorpos “cicatriciais”, cuja presença indica exposição prévia ao antígeno, por meio de vacina ou de infecção natural. Por outro lado, a IgM é indicativa de infecção aguda/ativa; a IgA é responsável pela imunidade das mucosas; a IgE é atuante, principalmente, em reações de hipersensibilidade tipo I, parasitoses e alergias e, por fim, a IgD está presente na superfície de linfócitos B, e sua função ainda não está bem definida¹³. Desse modo, preferencialmente, as imunoglobulinas da classe IgG são utilizadas para avaliar os níveis de proteção sérica específica contra um determinado patógeno.

Pode-se quantificar a presença de anticorpos IgG específicos por meio do exame de titulação de anticorpos. Na titulação de anticorpos, o soro a ser testado é diluído em uma série de concentrações decrescentes. O equivalente da diluição mais alta a produzir uma reação positiva, denominada título, proporciona uma estimativa da quantidade de anticorpos presentes no soro testado. Desse modo, se a última diluição a apresentar reação positiva for 1:80, diz-se que o animal apresenta título de 80¹³.

Existe uma correlação bem estabelecida entre a presença de títulos de anticorpos IgG e a existência de imunidade protetora em relação às doenças virais mais importantes nos cães, entre elas a cinomose, a parvovirose, a hepatite infecciosa canina e a raiva^{1,2,9,11,14-21}.

Um estudo avaliou a presença de títulos de anticorpos em 1.500 cães vacinados pela última vez há mais de sete anos¹⁸. A alta prevalência de títulos de anticorpos protetores contra a parvovirose (95,1%) e a cinomose (97,6%) nessa população sugeriu que pode não ser necessário o reforço anual contra a parvovirose e a cinomose. Em outro experimento¹¹, o soro de 144 cães adultos que não receberam reforços vacinais por um período que variava entre três e quinze anos foi submetido ao exame de titulação de anticorpos. Encontraram-se títulos protetores contra a parvovirose em 95% da população; contra a cinomose, entre 71% e 75%, e contra a hepatite infecciosa canina, em 82% dos indivíduos testados. Observou-se que a prevalência de títulos protetores não decrescia à medida que o intervalo da última aplicação aumentava.

O exame sorológico de titulação de anticorpos já é amplamente adotado por veterinários nos Estados Unidos, no Canadá e em alguns países da Europa^{1,2}. Empregado anualmente, trienalmente ou a intervalos definidos pelo veterinário, o procedimento vem substituindo a prática dos reforços vacinais arbitrários contra cinomose, parvovirose e hepatite infecciosa canina^{1,2}.

Pode-se realizar a titulação de anticorpos por meio do envio de amostras de sangue para laboratórios capacitados, bem como por meio de um kit rápido, que emprega a tecnologia do ELISA, no próprio consultório do médico veterinário. Os laboratórios determinam o título de anticorpos utilizando, em geral, uma das seguintes técnicas: imunocromatografia (ou Teste da Migração Lateral) ou a aglutinação ou inibição de hemaglutinação viral (HI), sendo este último

Clínica médica

considerado por muitos pesquisadores o padrão-ouro da titulação de anticorpos contra a parvovirose^{13,15,18}. Por sua vez, os kits sorológicos rápidos dispensam equipamento laboratorial e procedimentos laboriosos e fornecem resultados em cerca de vinte minutos²². O sistema dos kits determina limiares de títulos que conferem imunidade esterilizante, isto é, capaz de

prevenir a infecção do hospedeiro pelo microrganismo, evitando completamente o adoecimento do animal¹. Se um cão apresenta títulos de anticorpos iguais ou superiores ao limiar de imunidade esterilizante, o resultado informado será positivo e não será necessário aplicar o reforço vacinal correspondente. Mediante um resultado de titulação baixo ou negativo,

Doença / agente etiológico	Tecnologia empregada na vacina	Duração da imunidade mínima estimada
Cinomose (vírus da cinomose canina – CDV)	Vacina com vírus atenuado (vivo modificado) Vacina recombinada (vetor viral vivo)	> 9 anos ≥ 5 anos para desafio ≥ a 6 anos para sorologia
Parvovirose (parvovírus canino – CPV-2)	Vacina com vírus atenuado (vivo modificado)	> 9 anos;
Hepatite infecciosa canina (adenovírus canino tipo-1, CAV-1, pelo potencial de provocar reações adversas oftalmológicas, foi removido das vacinas, pois o vírus CAV-2, um dos agentes da traqueobronquite infecciosa canina, confere proteção cruzada contra o CAV-1).	Vacina com vírus atenuado (vivo modificado)	> 9 anos
Raiva (rabdovírus)	Vacina com vírus inativado (morto)	≥ 3 anos
Parainfluenza (vírus da parainfluenza canina - CPIV). Obs: um dos agentes causadores da traqueobronquite infecciosa canina	Vacina com vírus vivo modificado	> 3 anos
Traqueobronquite infecciosa canina (“tosse dos canis”) (<i>Bordetella bronchiseptica</i> , vírus da parainfluenza canina, adenovírus canino tipo-2 – CAV-2)	Vacina de administração intranasal: <i>Bordetella bronchiseptica</i> (viva modificada), vírus da parainfluenza canina atenuado (vivo modificado), adenovírus canino tipo-2 atenuado (vivo modificado) Vacinas de administração parenteral: <i>Bordetella bronchiseptica</i> inativada (morta) ou de subunidade – contendo extrato de antígeno de parede celular; vírus da parainfluenza atenuado (vivo modificado), adenovírus canino tipo-2 atenuado (vivo modificado)	< 1 ano
Leptospirose (sorovares <i>canicola</i> , <i>grippotyphosa</i> , <i>icterohaemorrhagiae</i> , <i>pomona</i>). Obs.: um fabricante dispõe de produto contendo sorovares <i>copenhageni</i> , <i>hardjo</i> e <i>pyrogenes</i> .	Vacina inativada (morta) de subunidade ou não	3 meses a 1 ano
Giardiase (<i>Giardia lamblia</i>) *	Vacina inativada (morta)	≤ 1 ano
Dermatofitose (<i>Microsporium canis</i>)	Vacina inativada (morta)	≤ 1 ano
Leishmaniose visceral canina (<i>Leishmania chagasi</i>)	Vacina inativada (morta) e de subunidade Vacina recombinante	≤ 1 ano
Coronavirose (coronavírus canino – CCV)	Vacina inativada (morta) Vacina atenuada (viva modificada)	Não determinada, uma vez que a doença em geral acomete filhotes de até 6 a 8 semanas de vida

Figura 1 – Descritivo de produtos biológicos comercialmente existentes no Brasil (até janeiro de 2012), caracterizados quanto à tecnologia empregada na fabricação, à duração da imunidade mínima estimada (DOI), aos métodos de avaliação utilizados e à resposta adaptativa desejada, por doença/agente etiológico^{9,13,14,20,30} * Vacina atualmente indisponível no mercado brasileiro.

o reforço vacinal em questão é indicado, salvo em caso de condição de saúde que contraindique a aplicação^{1,2,9,14}.

Os ensaios de titulação são preferencialmente realizados para a avaliação da presença de anticorpos IgG específicos contra cinomose, parvovirose, hepatite infecciosa canina e raiva, em função da conhecida indução de proteção por muitos

Método de avaliação da duração de imunidade (DOI)	Resposta adaptativa desejada
Estudos sorológicos e de desafio	Imunidade humoral (IgG)
Estudos sorológicos e de desafio	Imunidade humoral (IgG)
Estudos sorológicos e de desafio	Imunidade humoral (IgG)
Estudos sorológicos e de desafio	Imunidade humoral (IgG)
Estudos sorológicos e de desafio	Imunidade humoral (IgG), no caso de vacinas de administração parenteral. Para aplicações intranasais, imunidade de mucosa (IgA)
Estudos sorológicos e de desafio	Primordialmente, imunidade humoral (IgG) no caso da aplicação parenteral, e, em relação à aplicação intranasal, principalmente imunidade de mucosa (IgA)
Estudos sorológicos e de desafio	Imunidade humoral
A vacina não previne que o cão venha a se infectar	Imunidade humoral de mucosa (IgA)
Estudos sorológicos e de desafio	Imunidade inata e celular
Estudos sorológicos e de desafio	Imunidade celular
	Imunidade humoral (IgA)

anos^{8-10,13,14,20} (Figura 1). Em relação às vacinas contra leptospirose e traqueobronquite infecciosa canina, a proteção obtida pela vacinação é significativamente mais breve^{9,13} (Figura 1) e a presença de anticorpos pode não se correlacionar com proteção^{2,9}. Dessa forma, não é usual a pesquisa de anticorpos IgG contra leptospirose, *Bordetella bronchiseptica* e parainfluenza¹.

No Brasil, até a data de conclusão do presente levantamento, ao menos um laboratório veterinário oferece o serviço de titulação de anticorpos IgG contra cinomose e parvovirose canina, com emprego da tecnologia de imunocromatografia e um segundo laboratório oferece o serviço de titulação de anticorpos contra raiva em cães – contudo, neste caso, o laudo de titulação positiva contra a raiva não apresenta validade nacional. Ainda não se encontram kits sorológicos à disposição dos veterinários brasileiros, a exemplo dos ensaios imunoenzimáticos.

Além de monitorar o grau de proteção do paciente contra doenças de importância, o exame de titulação de anticorpos permite avaliar a habilidade do indivíduo de responder adequadamente à vacina. Filhotes que permanecem soronegativos após a aplicação de vacinas sabidamente imunogênicas podem ser considerados maus respondedores, não respondedores temporários ou permanentes^{1,9,14}. Além disso, o resultado da titulação norteia o veterinário quanto à decisão de vacinar um animal com menor frequência. Isso pode ser especialmente interessante para pacientes com maior risco de problemas associados à vacinação, como reações anafiláticas, doenças imunomediadas e neoplasias¹.

Tecnologia vacinal

Idealmente, uma vacina deve proporcionar imunidade efetiva e prolongada. Dentre os fatores que influenciam a duração da proteção conferida pelas vacinas estão: a concentração e a imunogenicidade dos antígenos utilizados pelos fabricantes; a presença e o tipo de adjuvante empregado; o respeito às recomendações de conservação e uso; e, no caso de vacinas vivas, o grau de atenuação do microrganismo^{13,20}.

As vacinas comercialmente disponíveis podem ser divididas em infectantes ou não infectantes. Pertencem ao grupo das infectantes as vacinas produzidas com organismos atenuados (vivos modificados) e as vacinas recombinantes (vetores de vírus vivos). Dentre as não infectantes estão as vacinas inativadas, produzidas com vírus mortos, subunidades e bacterinas (bactérias mortas)^{9,13,14}.

As vacinas inativadas (vírus mortos ou bacterinas) geralmente requerem uma massa antigênica maior, uma vez que não podem se replicar no hospedeiro. A fim de aumentar a imunogenicidade, adicionam-se adjuvantes, ou seja, componentes químicos que acentuam a resposta imune pela estimulação da função dos macrófagos. O uso de certos tipos de adjuvantes está associado a casos de inflamação grave, neoplasias ou toxicidade sistêmica^{13,14,23,24}. As vacinas inativadas em geral induzem a uma proteção de mais curta duração. As principais vantagens desse tipo de produto são a segurança em relação ao risco de virulência residual e a maior estabilidade em temperatura ambiente¹⁴.

Clínica médica

Agente infeccioso	Severidade da doença
Parvovírus canino (parvovirose) CPV-2	Elevada Ocorre destruição das vilosidades intestinais, diarreia, vômitos, hemorragia intestinal e septicemia subsequente, neutropenia transitória ou prolongada. Risco significativo de óbito
Vírus da cinomose CDV	Elevada Doença multissistêmica, com envolvimento progressivo multifocal do sistema nervoso central. Sinais clínicos variam de acordo com a virulência da cepa viral e com as condições ambientais, bem como com a idade e o estado imunológico do hospedeiro
Adenovírus tipo 1 (CAV-1) (hepatite infecciosa canina)	Elevada Pode provocar óbito rapidamente por necrose hepática em cães desprovidos de anticorpos. Também pode causar uveíte anterior e encefalopatia hepática.
Rabdovírus (raiva)	Elevada Frequentemente evolui para coma ou paralisia respiratória que resultam em óbito. Usualmente produz encefalomielite fatal
Leishmania chagasi (leishmaniose visceral canina)	Elevada Doença cutânea, mucocutânea e visceral. Cães são reservatórios primários. Cães com insuficiência renal apresentam prognóstico ruim
Leptospira canicola, icterohaemorrhagiae, pomona e grippotyphosa (leptospirose) Obs.: Um fabricante dispõe de produto contendo sorovares <i>copenhageni</i> , <i>hardjo</i> e <i>pyrogenes</i>	Moderada Colonização ocorre principalmente nos rins e no fígado, resultando em doença renal ou hepática. Infecções superagudas podem evoluir rapidamente para óbito antes que uma doença hepática ou renal evidente seja reconhecida. Sobreviventes podem apresentar nefrite intersticial crônica ou hepatite crônica
Giardia lamblia (giardíase)*	Moderada Diarreia de intestino delgado. Sinais clínicos mais graves são observados em indivíduos imunossuprimidos
Adenovírus tipo 2 (CAV-2) (traqueobronquite infecciosa canina)	Baixa Doença aguda, altamente contagiosa, das vias aéreas. Geralmente é autolimitante, com resolução dos sinais clínicos em aproximadamente duas semanas
Coronavírus (coronavirose) CCV	Baixa Diarreia de severidade branda em grande parte dos casos. Vírus não compromete medula óssea nem criptas intestinais. O prognóstico para recuperação é normalmente bom
Vírus da parainfluenza canina (CPIV)	Baixa Sinais clínicos geralmente apresentam curta duração e frequentemente desaparecem em cerca de 7 dias
Bordetella bronchiseptica (traqueobronquite infecciosa canina)	Baixa Doença aguda, altamente contagiosa, localizada nas vias aéreas. Em geral, é autolimitante, com resolução dos sinais clínicos em aproximadamente duas semanas, independentemente de qualquer tratamento específico
Microsporium canis (dermatofitose)	Baixa Acomete mais comumente cães debilitados, jovens ou idosos

Figura 2 - Relevância clínica e severidade das doenças passíveis de prevenção com vacinas no Brasil ^{16,31-42}

* Vacina atualmente indisponível no mercado brasileiro.

Relevância clínica	Observações
<p>Elevada Não existe tratamento específico contra o vírus. É realizada terapia de suporte. Na ausência de tratamento, a enterite por parvovírus está associada a uma taxa de sobrevivência de 9,1%, e de 64% ou mais elevada, com a terapia</p>	<p>Vírus muito estável no ambiente. Risco acentuado para filhotes e animais debilitados, parasitados, desnutridos ou geneticamente suscetíveis. Em geral, acomete filhotes e jovens de até 6 meses de idade</p>
<p>Elevada Tratamento de suporte, inespecífico. Disfunção neurológica progressiva em geral resulta na eutanásia do animal</p>	<p>Também pode acometer cães idosos, levando a sinais clínicos neurológicos. Frequentemente causa sequelas neurológicas e oftalmológicas.</p>
<p>Elevada Não existe tratamento específico. É realizada terapia de suporte</p>	<p>Vírus relativamente estável no ambiente, resistente a inúmeros desinfetantes</p>
<p>Elevada Zoonose comumente letal. Cães são considerados importantes transmissores de raiva no Brasil</p>	<p>Vírus não é estável no ambiente e é inativado pela maior parte dos desinfetantes</p>
<p>Elevada No Brasil, o tratamento do cão acometido é proibido pela portaria interministerial n. 1.426, de 11 de julho de 2008. A legislação exige a eutanásia do animal infectado</p>	<p>Zoonose vetorial endêmica em grande parte do território brasileiro</p>
<p>Moderada Os animais que são tratados ou desenvolvem resposta imune apropriada geralmente sobrevivem. Tratamento envolve principalmente fluidoterapia e antibioticoterapia. Infecções clinicamente inaparentes são muito comuns. Pode provocar doença severa e às vezes fatal</p>	<p>Casos clínicos são mais comumente diagnosticados no verão e no início do outono, e os casos aumentam em anos chuvosos. Acomete cães de todas as idades. Vacinas estão disponíveis para alguns sorovares e reduzem a gravidade da doença, mas não eliminam o estado de portador crônico. Ocorre proteção cruzada pouco significativa entre os sorovares. Sorovares diferentes daqueles presentes nas vacinas podem ser encontrados no ambiente</p>
<p>Baixa Tem tratamento relativamente eficaz</p>	<p>Potencial zoonótico</p>
<p>Baixa Não existe tratamento específico. É realizada terapia de suporte. Bom prognóstico para traqueobronquite infecciosa simples, sem complicações secundárias</p>	<p>Densidade populacional (abrigos ou canis) favorece a disseminação viral a cães imunologicamente suscetíveis. Vacinas com <i>Bordetella bronchiseptica</i> não previnem a infecção, mas minimizam os sinais clínicos caso ocorra a infecção</p>
<p>Baixa É autolimitante. Doença clínica por CCV é considerada pouco frequente e é mais comum em neonatos. Tratamento sintomático é normalmente bem-sucedido</p>	<p>Vírus relativamente estável no ambiente, mas suscetível a diversos desinfetantes. O vírus raramente causa doença em filhotes acima de 6-8 semanas de vida</p>
<p>Baixa Não existe tratamento específico. É realizada terapia de suporte</p>	<p>Densidade populacional (abrigos ou canis) favorece a disseminação viral a cães imunologicamente suscetíveis</p>
<p>Baixa Em geral a doença é causada por <i>Bordetella bronchiseptica</i> associada ao vírus da parainfluenza ou ao adenovírus tipo 2. Também pode ser causada por <i>Mycoplasma</i> spp, vírus da cinomose, herpesvírus, <i>Pasteurella multocida</i>, <i>Streptococcus</i> spp e outros agentes</p>	<p>Bom prognóstico para traqueobronquite infecciosa simples, sem complicações secundárias. Vacinas com <i>Bordetella bronchiseptica</i> não previnem a infecção, mas minimizam os sinais clínicos</p>
<p>Baixa Em geral, é autolimitante em cães</p>	<p>Zoonose</p>

As vacinas atenuadas têm a capacidade de se replicar no hospedeiro, simulando o mecanismo natural de infecção. Dessa forma, estimulam eficientemente a resposta imune e induzem uma proteção duradoura. Os vírus atenuados ocasionalmente podem por si só causar a doença ou uma infecção persistente em animais imunossuprimidos ou caso tenham sido mal atenuados^{13,25}. Por não conterem adjuvantes, as vacinas atenuadas apresentam menor risco de reações de hipersensibilidade^{13,25}.

Nas vacinas recombinantes, o DNA que codifica os componentes imunogênicos do agente infeccioso é inserido no genoma de um organismo não patogênico (vetor), que se replica nos tecidos do recipiente. Sendo assim, são expressos os componentes imunogênicos do agente infeccioso, induzindo a uma resposta imune específica desejável. A tecnologia recombinante possibilita desenvolver vacinas de baixa massa antigênica, em geral sem o emprego de adjuvantes e seguras em relação à reversão de virulência, uma vez que somente fragmentos de interesse do DNA do agente infeccioso são incorporados ao produto^{13,17}.

Existem espécies de antígenos mais ou menos imunogênicos. Os vírus em geral são naturalmente antigênicos, graças à ampla variedade de epítomos presentes em seu exterior, com exceção do herpesvírus, fracamente imunogênico¹³. A imunogenicidade viral explica a longa duração de imunidade conferida por vacinas preparadas com vírus atenuados e, em menor grau, por vacinas elaboradas com vírus inativados. Em contrapartida, as bactérias, a exemplo das espécies do gênero *Leptospira*, por virtude de sua parede rica em polissacarídeos, são fracamente imunogênicas, induzindo a uma proteção de mais curta duração^{9,13,14}.

Um fator relevante que pode comprometer a eficácia da vacinação é a interferência de anticorpos maternos. O período em que o filhote apresenta uma concentração de anticorpos maternos insuficiente para protegê-lo de infecção, porém ainda eficaz em neutralizar a resposta às vacinas, recebe o nome de “janela de vulnerabilidade”. Esse período se estende da 6ª semana de vida à 12ª semana, podendo chegar ocasionalmente à 16ª semana^{26,27}. A duração da janela de vulnerabilidade depende da quantidade de anticorpos transferidos e da meia-vida das imunoglobulinas envolvidas¹³.

Nesse sentido, as três doses administradas a filhotes durante o primeiro ano de vida não são consideradas reforços, mas tentativas de induzir uma resposta imune efetiva tão logo ocorra uma redução na concentração de anticorpos maternos. A neutralização dos vírus atenuados ou inativados pelos anticorpos maternos é a causa mais comum de falha vacinal^{9,13}. Por esse motivo, diretrizes vacinais têm recomendado que a última dose de vacina da série de imunização do filhote seja aplicada entre a 14ª e a 16ª semana de vida, o que favorece uma taxa de soroconversão superior a 98%⁹. Estima-se que até 8% dos filhotes que recebem a última dose da vacina antes da 14ª semana de vida não desenvolvem imunidade vacinal adequada^{14,28}.

Outros fatores, referentes ao produto, ao animal ou à conduta do veterinário responsável pela aplicação, podem com-

prometer o sucesso da vacinação. Falhas no processamento da vacina podem resultar em um produto fracamente imunogênico e até prejudicial à saúde. Um exemplo recente foi observado na campanha pública nacional contra raiva canina e felina em 2010, em função da elevada taxa de óbitos²⁹. Por outro lado, animais com febre, desnutridos, debilitados, altamente parasitados ou imunossuprimidos frequentemente não apresentam soroconversão adequada e estão sujeitos a um risco maior de desenvolver reações adversas. Más condições de transporte e conservação, reconstituição feita de maneira inadequada, demora em aplicar a vacina, uso de produtos antiéticos e falta de atenção às orientações dos fabricantes também podem comprometer o sucesso da imunização^{9,13,25}.

Classificação das vacinas em essenciais, não essenciais e não recomendadas

A administração simultânea e arbitrária de diversas vacinas anualmente aos cães ainda é a conduta vigente no Brasil. Todavia, apesar de a vacinação ser um procedimento essencial à saúde e à longevidade dos animais, nem todos os cães precisam receber todas as vacinas disponíveis, tampouco anualmente^{2,9,13,14,16,32}. Dados científicos recentes^{15,17} indicam que determinadas vacinas conferem proteção duradoura (Figura 1) e, além disso, diversos autores citam que toda vacinação implica risco de reações adversas^{9,14,17}.

A fim de minimizar esses riscos e tornar mais efetiva a imunização dos cães, a comunidade científica separou as vacinas existentes em três categorias distintas: essenciais, não essenciais e não recomendadas^{9,10,13,14,16}. A classificação foi realizada com base na eficácia e na duração de imunidade (sorologia e desafio) de cada vacina, bem como de acordo com a severidade e relevância clínica da doença correspondente¹⁶ (Figura 2).

Vacinas essenciais são produtos que todo cão deve receber, independentemente de sua origem, localização geográfica e estilo de vida. Protegem contra doenças de distribuição global, com risco de óbito, e/ou que não tenham tratamento eficaz, e/ou que representem risco zoonótico importante. São consideradas essenciais as vacinas contra cinomose, parvovirose, hepatite infecciosa canina e raiva^{9,10,14,16,32}.

Em geral, as vacinas essenciais não precisam ser aplicadas mais frequentemente do que a cada três anos após o primeiro reforço em cães adultos previamente imunizados. Estudos demonstram uma duração de proteção prolongada, de até nove anos ou mais para vacinas atenuadas contra cinomose, parvovirose e hepatite infecciosa canina quando aplicadas em cães hígdidos de mais de quatro meses de idade^{9,10,28}. Com base nessas pesquisas, veterinários norte-americanos e europeus têm adotado protocolos trienais, ou ainda mais espaçados, de vacinas essenciais em cães adultos, a partir do primeiro reforço vacinal (Figura 3).

Diversos municípios brasileiros exigem o reforço anual contra raiva. Contudo, experimentos demonstraram que a vacina antirrábica em geral confere imunidade por no mínimo três anos a partir do primeiro reforço^{9,13,14}. Por outro lado, é possível que a vacina contra leishmaniose visceral canina (LVC) venha a ser considerada essencial⁹ no Brasil, uma vez

Clínica médica

Vacina	Filhote (< 4 meses)	Adulto (> 4 meses)
Parvovirose (CPV2) atenuada e parenteral	Iniciar com 8 a 9 semanas. 2 reforços a cada 3 a 4 semanas até a 14ª à 16ª semana de vida	2 doses com intervalo de 3 a 4 semanas, de acordo com as instruções do fabricante, porém apenas 1 dose já é considerada eficaz
Cinomose (CDV) atenuada e parenteral	Iniciar com 8-9 semanas 2 reforços a cada 3 a 4 semanas até a 14ª à 16ª semana de vida	2 doses com intervalo de 3 a 4 semanas, de acordo com as instruções do fabricante, porém apenas 1 dose já é considerada eficaz
Cinomose (rCDV) recombinante e parenteral	Iniciar com 8 a 9 semanas. 2 reforços a cada 3 a 4 semanas até a 14ª à 16ª semana de vida	2 doses com intervalo de 3 a 4 semanas, de acordo com as instruções do fabricante, porém, apenas 1 dose já é considerada eficaz
Adenovirose-2 (CAV-2) atenuada e parenteral (CAV-2) atenuada e intranasal	Iniciar com 8 a 9 semanas. 2 reforços a cada 3 a 4 semanas até a 14ª à 16ª semana de vida	2 doses com intervalo de 3 a 4 semanas, de acordo com as instruções do fabricante, porém apenas 1 dose já é considerada eficaz
Raiva inativada e parenteral	1 dose a partir da 12ª semana	1 única dose
Parainfluenza (CPIV) atenuada e parenteral	Iniciar com 8 a 9 semanas. 2 reforços a cada 3 a 4 semanas até a 14ª à 16ª semana de vida	2 doses com intervalo de 3 a 4 semanas, de acordo com as instruções do fabricante, porém apenas 1 dose já é considerada eficaz
Parainfluenza (CPIV) atenuada e intranasal	Iniciar a partir da 3ª semana. 1 reforço após 3 a 4 semanas	2 doses com intervalo de 3 a 4 semanas
Bordetella bronchiseptica inativada e parenteral	1 dose com 6 a 8 semanas de vida. 1 reforço com 10 a 12 semanas	2 doses com intervalos de 2 a 4 semanas
Bordetella bronchiseptica atenuada e intranasal	Iniciar a partir da 3ª semana. 1 reforço após 2 a 4 semanas	1 única dose
Leptospira interrogans (sorovares <i>canicola</i> , <i>ichterohaemorrhagiae</i> , com ou sem, <i>pomona</i> , <i>grippotyphosa</i>) bacterina inativada e parenteral	1 dose a partir de 12 a 16 semanas. 1 reforço após 3 a 4 semanas	2 doses com intervalos de 3 a 4 semanas
Coronavirus canino (CCV) inativado ou atenuado e parenteral		
Giardia lamblia inativada e parenteral		
Microsporium canis inativada e parenteral		
Leishmania chagasi inativada e de subunidade e parenteral	Iniciar a partir da 16ª semana em cães soronegativos	1 dose a partir da 16ª semana 2 reforços com 21 dias de intervalo
Leishmania donovani recombinante e parenteral	Iniciar a partir da 16ª semana em cães soronegativos	1 dose a partir da 16ª semana em cães soronegativos 2 reforços com 21 dias de intervalo

Figura 3 - Protocolo vacinal para cães divulgado pelo World Small Animal Veterinary Association (WSAVA) de 2010⁹

Reforços	Classificação
Aos 12 meses e posteriormente a cada 3 anos	Essencial
Aos 12 meses e posteriormente a cada 3 anos	Essencial
Aos 12 meses e posteriormente a cada 3 anos	Essencial
Aos 12 meses e posteriormente a cada 3 anos	Essencial A forma parenteral é preferível por incrementar a resposta ao adenovírus-1 (CAV1)
Reforço anual, de acordo com a legislação municipal vigente	Essencial
Aos 12 meses e anualmente, se houver risco de infecção	Não essencial. A forma intranasal é preferível
Aos 12 meses e anualmente, se houver risco de infecção	Não essencial
Anuais ou mais frequentes em animais de alto risco	Não essencial. A forma intranasal é preferível
Anuais ou mais frequentes em animais de alto risco	Não essencial
Anual ou semestral, de acordo com o risco de infecção	Não essencial. Produto comumente associado a elevados riscos de reações adversas, principalmente em cães de pequeno porte
	Não recomendada. A baixa prevalência de casos clínicos confirmados de coronavirose não justifica a vacinação
	Não recomendada. Não existem evidências científicas suficientes para comprovar sua eficácia preventiva
	Não recomendada. Não existem evidências científicas suficientes para comprovar sua eficácia preventiva
Anual	Não essencial. Pode ser considerada essencial em áreas endêmicas
Anual	Não essencial. Pode ser considerada essencial em áreas endêmicas

que essa zoonose transmitida por vetor se encontra difundida pelo país e a legislação brasileira exige a eutanásia dos cães soropositivos^{39,43}. Atualmente, existem duas vacinas contra LVC no mercado brasileiro. Por serem vacinas contra agentes não virais (protozoários), elas conferem proteção menos duradoura, e, portanto, o reforço anual é recomendado^{44,45}.

Vacinas não essenciais protegem contra leptospirose (em geral, sorovares *pomona*, *grippityphosa*, *canicola* e *icterohaemorrhagiae*) e tranqueobronquite infecciosa canina quando causada pelos agentes *Bordetella bronchiseptica* ou pelo vírus da parainfluenza. A vacina contra leptospirose é considerada não essencial pela World Small Animal Veterinary Association (WSAVA) e pela American Animal Hospital Association (AAHA) porque a afecção é menos frequente em áreas não endêmicas, por existir tratamento, por não conter diversos sorovares existentes no ambiente e porque a proteção cruzada entre os sorovares é pouco significativa^{9,10,14,16,28,32}. Os produtos que contêm vírus da parainfluenza e a bactéria *Bordetella bronchiseptica* em sua formulação são tidos como opcionais, porque a traqueobronquite infecciosa canina, doença à qual estão associados, não representa risco de óbito, não é zoonótica e em geral é autolimitante¹⁶. Além disso, a traqueobronquite infecciosa canina pode ser causada por outros patógenos (Figura 2), não presentes nessas vacinas¹⁴.

Vacinas ditas não essenciais são indicadas para cães cuja localização geográfica, ambiente doméstico ou estilo de vida os coloca em risco de contrair essas infecções específicas. Por exemplo, cães com hábito de caça ou que frequentam regiões alagadiças apresentam elevado risco de se infectarem com *Leptospira* spp. Da mesma forma, cães que estão expostos a ambiente de aglomeração de animais, que participam de exposições ou que são hospedados em hotéis/canis são candidatos à aplicação da vacina que protege contra a traqueobronquite infecciosa canina^{9,16}.

Vacinas contra *B. bronchiseptica* e leptospiros induzem a uma proteção de mais curta duração (três meses a um ano)⁹. Por esse motivo, cães com risco de contrair essas doenças devem receber até dois reforços anualmente. Já existem no mercado produtos que protegem exclusivamente contra sorovares de leptospirose e contra os principais agentes associados à traqueobronquite infecciosa canina.

As vacinas contra coronavirose canina, giardiase e dermatofitose são classificadas como não recomendadas⁹. Essas doenças em geral apresentam baixa gravidade, frequentemente são autolimitantes e/ou podem ser tratadas de maneira eficaz. Os produtos contra giardiase e dermatofitose apresentam limitada comprovação científica quanto à prevenção dessas afecções^{9,14,46,47}. Entretanto, alguns estudos citam que tais vacinas poderiam ser empregadas com sucesso como terapia contra quadros crônicos de giardiase⁴⁸ e dermatofitose⁴⁹. A vacinação contra coronavirose é considerada não recomendada, uma vez que seus benefícios não foram suficientemente comprovados, além de a doença ter bom prognóstico e raramente acometer filhotes com mais de seis a oito semanas de vida^{9,28}.

Reações adversas

Uma reação adversa à vacina é definida como sendo qualquer efeito colateral indesejável ou não planejado associado à administração de um produto biológico licenciado¹⁴. Nenhuma vacina é totalmente eficiente ou completamente destituída de riscos de provocar reações adversas no organismo recipiente¹³. Entretanto, graças a produtos cada vez mais purificados e seguros, as reações adversas associadas à administração de vacinas a cães são relativamente incomuns, dada a frequência com que são administradas¹³.

A verdadeira incidência de efeitos adversos pós-vacinais ainda é amplamente desconhecida, uma vez que tais ocorrências podem não ser reconhecidas como sendo relacionadas à vacinação e podem não ser notificadas pelos veterinários aos fabricantes¹⁰.

Mal-estar, letargia, febre, inapetência e dor no local da aplicação são os mais corriqueiros eventos adversos benignos e em geral transitórios¹⁰. Contudo, podem ocorrer reações de hipersensibilidade do tipo I, II, III e IV.

A reação de hipersensibilidade do tipo I ocorre alguns minutos ou horas após a exposição a um antígeno¹³ e tipicamente provoca urticária, angiedema ou reação anafilática aguda. Além do antígeno de interesse, as vacinas podem conter células heterólogas, inúmeras proteínas residuais e outros elementos potencialmente sensibilizantes, resultantes do processo de fabricação, adicionadas propositalmente ou acidentalmente^{13,25}.

Reações de hipersensibilidade do tipo II envolvem a participação de imunocomplexos associados a anticorpos IgM e/ou IgG mediadores da ativação da cascata de complemento que atingem a membrana celular de diversos tecidos. As reações de hipersensibilidade do tipo II podem acarretar anemia hemolítica autoimune^{50,51}, trombocitopenia imunomediada, poliartrite⁵² e polineurite. Se deflagradas pela vacinação, surgirão geralmente a partir de três semanas após a aplicação.

As reações de hipersensibilidade do tipo III resultam em grande volume de imunocomplexos depositados nas paredes dos vasos sanguíneos, levando a ataque imunológico e a vasculite. Costumam surgir várias semanas após a vacinação. Um exemplo de hipersensibilidade do tipo III é a vasculopatia cutânea pós-vacinal, que leva a dermatite isquêmica e a alopecia local, em geral associada à administração da vacina antirrábica. Outro exemplo é a glomerulonefrite⁵³. A vasculite sistêmica é um evento mais raro e significativamente mais severo que também pode ocorrer^{10,13,21,54,55}.

As reações de hipersensibilidade do tipo IV em geral são caracterizadas pela formação de granulomas no local de inoculação, provocados em resposta a adjuvantes de depósito à base de alume ou óleo¹³. Um estudo submeteu quinze tumores do tipo fibrossarcoma – originados em locais de aplicação em cães – a exames histopatológicos e imuno-histoquímicos. Oito dos tumores caninos continham depósitos de alumínio e infiltração inflamatória linfocítica, evidências também encontradas em tumores do tipo fibrossarcomas em felinos associados à aplicação de vacinas³⁶.

A literatura científica aborda inúmeras outras reações adversas associadas à vacinação: osteodistrofia hipertrófica em filhotes de weimaraner³⁷, ausência de resposta à va-

cina^{9,13,14}, imunossupressão transitória^{58,59}, dermatopatias⁶⁰, encefalite relacionada à vacina atenuada contra cinomose^{13,61}, prurido¹⁹, alergias⁶², formação de anticorpos antitireoglobulínicos^{50,63} e óbito^{9,10,19,29,64}.

Um estudo relatou que os cães de pequeno porte apresentam maior risco de reações vacinais em comparação aos de grande porte, e que os animais castrados correm maior risco em comparação aos indivíduos sexualmente intactos¹⁹. Essa pesquisa também demonstrou que cada dose adicional de vacina administrada no mesmo dia aumentou em 27% o risco de reações adversas nos cães de pequeno porte (peso inferior a 10kg) e em 12% nos cães com mais de 12kg de peso.

De acordo com alguns autores, a administração de não mais do que uma vacina por consulta e a adoção de intervalos de três a quatro semanas entre as aplicações podem ajudar a reduzir a ocorrência de reações adversas^{10,65}. Também se recomenda ter cuidado considerável com animais idosos, debilitados e acometidos por doenças alérgicas ou de qualquer forma imunomediadas ou crônicas, uma vez que a estimulação do sistema imune pode exacerbar essas condições^{16,65}. Antes de aplicar uma vacina, o veterinário deve considerar a probabilidade de ocorrer um evento adverso, assim como as possíveis consequências ou a gravidade desse evento. Esses fatores devem ser ponderados em relação aos benefícios que a aplicação trará ao animal¹³.

Discussão

A adaptação e a adesão às atualizações dos protocolos vacinais para cães dependem da veiculação de informações pertinentes à comunidade acadêmica, à classe dos veterinários, bem como aos criadores e proprietários. Adicionalmente, a fim de que tais mudanças sejam implementadas com segurança e sucesso, faz-se necessário que o mercado brasileiro se adéque à necessidade de disponibilização de serviços e de produtos relativos ao tema em questão.

Uma das mais importantes medidas para a instituição dos novos protocolos no Brasil é a comercialização de vacinas monovalentes, bivalentes e trivalentes. Produtos com menos antígenos e que contenham somente as frações essenciais possibilitam planejar o esquema vacinal dos pacientes de forma personalizada. A disponibilização de vacinas com duração comprovada de proteção de três anos e a exclusão de frações de vacinas não recomendadas dos produtos polivalentes podem contribuir para minimizar o risco de reações vacinais adversas.

Talvez se passem vários anos até que haja mudanças na regulamentação e na rotulação dos produtos biológicos. Nesse caso, as recentes diretrizes vacinais de aplicação internacional poderiam ser adotadas como uma ponte entre as recomendações oficiais e extraoficiais para a utilização de vacinas^{9,66}.

É importante que se invista em métodos de titulação de anticorpos mais acessíveis para evitar que as vacinas sejam administradas com frequência superior ou inferior à necessária. Da mesma forma, a exigência das autoridades municipais relativa aos reforços anuais contra a raiva poderia ser revista, uma vez que já está comprovado que essa vacina confere imunidade mínima de três anos^{9,10,14}.

As diretrizes vacinais internacionais – como as divulgadas pela WSAVA de 2010 – fornecem sugestões de protocolos vacinais ponderados, baseados em informações da literatura científica recente⁹. Sempre que for possível, as decisões referentes à vacinação de cães devem ser discutidas com o veterinário responsável pelo animal, avaliando-se então a verdadeira necessidade e o custo-benefício de cada produto administrado^{2,9,16,32}.

Todos os filhotes devem receber três doses de vacinas atenuadas contra cinomose, parvovirose e hepatite infecciosa canina, a cada três a quatro semanas, entre a 8ª e a 16ª semana de idade, com o último reforço administrado entre a 14ª e a 16ª semanas de idade. Os cães vacinados devem receber um reforço das vacinas essenciais aos doze meses e, a seguir, não mais frequentemente do que a cada três anos^{9,14,16,28,32}.

As novas diretrizes recomendam que, em condições ideais, a primoimunização seja administrada a partir da 8ª semana de vida, e não da 6ª, a fim de se minimizar o risco de reações adversas e pela possibilidade de se concluir a série de vacinas do filhote por volta da 14ª à 16ª semana de vida, quando o sistema imune se encontra mais maduro e livre da interferência dos anticorpos maternos^{9,14,28,32}. Produtos não essenciais são opcionais e devem ser administrados anual ou semestralmente, mediante risco de exposição aos patógenos^{9,14}.

Adicionalmente, objetivando a redução da ocorrência de reações adversas à vacinação e o não comprometimento da soroconversão das vacinas virais, vários pesquisadores têm proposto que a aplicação de vacinas parenterais contendo bacterinas (leptospirose, traqueobronquite infecciosa canina) seja realizada preferencialmente a partir da 12ª semana de vida do filhote^{9,16,28}.

Uma frequência menor na aplicação de reforços vacinais naturalmente desperta receios quanto à redução da renda dos consultórios. Entretanto, o proprietário deve ser informado a respeito da importância da avaliação periódica preventiva dos animais de estimação^{2,28}.

Poderá fazer parte da consulta uma entrevista sobre o histórico e o estilo de vida do cão, de maneira a identificar e avaliar os riscos específicos de infecção e elaborar ou atualizar o protocolo vacinal do paciente². Desse modo, agregase valor à consulta de forma significativa para o paciente e para o cliente. Ainda que a consulta não resulte em aplicação de vacinas essenciais, já que estas conferem imunidade prolongada, o reforço anual da vacina antirrábica poderá ser aplicado, em respeito à legislação municipal vigente. As vacinas não essenciais – contra leishmaniose visceral canina, leptospirose e traqueobronquite infecciosa canina – também poderão ser aplicadas anualmente, de acordo com as necessidades individuais do animal^{9,14,28,32}.

É relativamente frequente a observação de que as novas diretrizes vacinais se aplicam tão somente à realidade de países desenvolvidos e que, pelo fato de nosso país contar com uma menor cobertura vacinal e prevalência significativa de doenças virais como cinomose⁶⁷ e parvovirose⁶⁸, os protocolos diferenciados não atenderiam satisfatoriamente às necessidades dos cães brasileiros. Alguns estudos citam que mesmo em países desenvolvidos como os Estados Unidos, apenas 30-50% dos cães são vacinados⁹. De acordo com pesquisadores^{2,28}, um número maior de animais deveriam ser vacinados ao menos uma vez contra as doenças essenciais. De pouco adianta repetir anualmente a vacinação de indivíduos previamente imunizados.

Todavia, o veterinário e o proprietário que não desejem correr riscos devem recorrer, sempre que possível, ao recurso da titulação de anticorpos IgG específicos como forma de avaliar objetivamente a necessidade de reforços vacinais^{1,9,11,14,17}. As primeiras amostras de soro podem ser testadas, por exemplo, a partir de quinze dias da terceira dose de vacina da série de filhotes, para determinar se a aplicação resultou em memória imunológica, uma vez que o cão receberá o primeiro reforço apenas por volta de doze meses de vida. A partir de então, a determinação de títulos de anticorpos IgG poderia ser realizada anualmente⁹.

Considerações finais

A vacinação ainda é o mais confiável e eficaz método de proteção dos animais contra as principais doenças infecciosas. Entretanto, o levantamento de literatura científica recente sugere que, em condições ideais, vacinas atenuadas contra cinomose, parvovirose e hepatite infecciosa canina podem conferir proteção por cerca de nove anos. Essa descoberta torna cientificamente obsoleta e eticamente questionável a administração de reforços anuais aos cães contra essas doenças, prática também associada a maiores riscos de reações adversas.

Com exceção da vacina antirrábica, cujo reforço anual é obrigatório em muitos municípios brasileiros, as demais vacinas devem ser aplicadas mediante a necessidade, de acordo com o estilo de vida e o histórico do paciente.

A integração entre fabricantes de produtos biológicos, pesquisadores brasileiros e veterinários resultará na publicação de pesquisas e no desenvolvimento de produtos e serviços específicos, favorecendo a adequação das novas diretrizes à realidade do país.

Referências

- 01-SCHULTZ, R. D. ; FORD, R. B. ; OLSEN, J. ; SCOTT, F. Titer testing and vaccination: a new look at traditional practices. **Veterinary Medicine**, v. 97, n. 2, p. 1-13, 2002.
- 02-HORZINEK, M. C. Vaccine use and disease prevalence in dogs and cats. **Veterinary Microbiology**, v. 117, n. 1, p. 2-8, 2006.
- 03-HENDRICK, M. J. ; GOLDSCHMIDT, M. H. Do injection site reactions induce fibrosarcomas in cats? **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 199, n. 8, p. 968, 1991.
- 04-DUVAL, D. ; GIGER, U. Vaccine-associated immune-mediated hemolytic anemia in the dog. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 10, n. 5, p. 290-295, 1996.
- 05-HOGENESCH, H. ; AZCONA-OLIVERA, J. ; SCOTT-MONCRIEFF, C. ; SNYDER, P. W. ; GLICKMAN, L. T. Vaccine-induced autoimmunity in the dog. **Advances in Veterinary Medicine**, v. 41, p. 733-747, 1999.
- 06-SMITH, C. A. Are we vaccinating too much? **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 207, n. 4, p. 421-425, 1995.
- 07-DODDS, J. W. Changing vaccine protocols. 2002. Disponível em: <http://www.canine-epilepsy-guardian-angels.com/chang_vac.htm>. Acesso em: 02 out. 2010.
- 08-MOORE, G. E. ; HOGENESCH, H. Adverse vaccinal events in dogs and cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 40, n. 3, p. 393-407, 2010.
- 09-DAY, M. J. ; HORZINEK, M. C. ; SCHULTZ, R. D. Guidelines for the vaccination of dogs and cats. **Journal of Small Animal Practice**, v. 51, n. 6, p. 1-3, 2010.
- 10-WOLF, A. M. Canine and feline vaccination: protocols, products, and problems. In: PENN ANNUAL CONFERENCE, 110., 2010, Philadelphia, Pennsylvania. **Proceedings...** Philadelphia: Penn Veterinary Medicine, 2010. p. 16-29.
- 11-BÖHM, M. ; THOMPSON, H. ; WEIR, A. ; HASTED, A. M. ; MAXWELL, N. S. ; HERRTAGE, M. E. Serum antibody titres to canine parvovirus, adenovirus and distemper virus in dogs in the UK which had not been vaccinated for at least three years. **The Veterinary Record**, v. 154, n. 15, p. 457-463, 2004.
- 12-WANER, T. ; MAZAR, S. ; KEREN-KORNBLATT, E. Application of a dot enzyme-linked immunosorbent assay for evaluation of the immune status to canine parvovirus and distemper virus in adult dogs before revaccination. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 18, n. 3, p. 267-270, 2006.
- 13-TIZARD, I. R. ; SCHUBOT, R. M. **Imunologia veterinária: uma introdução**. 8. ed. Rio de Janeiro: Saunders Elsevier, 2009. 608 p.
- 14-AAHA **Canine vaccination guidelines**. In: AMERICAN ANIMAL HOSPITAL ASSOCIATION, 2011. Disponível em: <<https://www.aahanet.org/PublicDocuments/CanineVaccineGuidelines.pdf>> Acesso em: 20 janeiro de 2012.
- 15-MOUZIN, D. E. ; LORENZEN, M. J. ; HAWORTH, J. D. ; KING, V. L. Duration of serologic response to five viral antigens in dogs. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 224, n. 1, p. 55-60, 2004.
- 16-NELSON, R. W. ; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. 1504 p.
- 17-ABDELMAGID, O. Y. ; LARSON, L. ; PAYNE, L. ; TUBBS, A. ; WASMOEN, T. ; SCHULTZ, R. Evaluation of the efficacy and duration of immunity of a canine combination vaccine against virulent parvovirus, infectious canine hepatitis virus, and distemper virus experimental challenges. **Veterinary Therapeutics**, v. 5, n. 3, p. 173-186, 2004.
- 18-TWARK, L. ; DODDS, W. J. Clinical use of serum parvovirus and distemper virus antibody titers for determining revaccination strategies in healthy dogs. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 217, n. 7, p. 1021-1024, 2000.
- 19-MOORE, G. E. ; GUPTILL, L. F. ; WARD, M. P. ; GLICKMAN, N. W. ; FAUNT, K. K. ; LEWIS, H. B. ; GLICKMAN, L. T. Adverse events diagnosed within three days of vaccine administration in dogs. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 227, n. 7, p. 1102-1108, 2005.
- 20-COYNE, M. J. ; BURR, J. H. ; YULE, T. D. ; HARDING, M. J. ; TRESNAN, D. B. ; MCGAVIN, D. Duration of immunity in dogs after vaccination or naturally acquired infection. **The Veterinary Record**, v. 149, n. 17, p. 509-515, 2001.
- 21-DERBYSHIRE, J. B. ; MATHEWS, K. A. Rabies antibody titres in vaccinated dogs. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 25, n. 10, p. 383-385, 1984.
- 22-Site **Synbiotics Corporation**. Disponível em <<http://www.synbiotics.com/Products/CompanionAnimals/Canine/CRF.html>> Acesso em: 8 de abril de 2011.
- 23-ROTH, J. **Adjuvants in veterinary vaccines: modes of action to enhance the immune response & potential adverse effects**. 2003. Disponível em: <<http://veterinarynews.dvm360.com/dvm/data/articlestandard/dvm/482003/77546/article.pdf>>. Acesso em: 17 out. 2010.
- 24-SPICKLER, A. R. ; ROTH, J. A. Adjuvants in veterinary vaccines: modes of action and adverse effects. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 17, n. 3, p. 273-281, 2003.
- 25-RASHID, A. ; RASHEED, K. ; ASIM, M. ; HUSSAIN, A. Risks of vaccination: a review. **Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases**, v. 15, n. 1, p. 19-27, 2009.
- 26-Merial **Saúde Animal Brasil**. Disponível em <<http://www.merial.com.br>> Acesso em: 20 de janeiro de 2012.
- 27-FELSBURG, P. J. Overview of immune system development in the dog: comparison with humans. **Human & Experimental Toxicology**, v. 21, n. 9-10, p. 487-492, 2002.
- 28-SCHULTZ, R. D. An update on what everyone needs to know about canine and feline vaccination programs. In: CONFERENCE OF THE AMERICAN HOLISTIC VETERINARY MEDICAL ASSOCIATION, 2008. **Proceedings...** AHVMA, 2008. p. 333-344. Disponível em: http://www.kanabvet.com/articles/Schultz_Vaccinations.pdf> Acesso em: 23 de out. 2010. 13:14:10.p. 333 a 344.
- 29-REICHMANN, M. L. A. B. É preciso vacinar. **mv&z**, v. 9, n. 1, p. 6-7, 2011.
- 30-Bioveta **Inc. Veterinary Immunologicals and Pharmaceuticals**. Disponível em <www.bioveta.cz> Acesso em 20 de janeiro de 2012.
- 31-LAMM, C. G. ; REZABEK, G. B. Parvovirus infection in domestic companion animals. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 38, n. 4, p. 837-850, 2008.
- 32-ETTINGER, S. J. ; FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine**. 6. ed. St Louis: Elsevier Saunders, 2004. 2208 p.
- 33-DECARO, N. ; DESARIO, C. ; ELIA, G. ; MARTELLA, V. ; MARI, V. ; LAVAZZA, A. ; NARDI, M. ; BUONAVOGLIA, C. Evidence for immunisation failure in vaccinated adult dogs infected with canine parvovirus type 2c. **New Microbiologia**, v. 31, n. 1, p. 125-130, 2008.

- 34-GODDARD, A. ; LEISEWITZ, A. L. Canine parvovirus. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 40, n. 6, p. 1041-1053, 2010.
- 35-KAPIL, S. ; ALLISON, R. W. ; JOHNSTON, L. ; MURRAY, B. L. ; HOLLAND, S. ; MEINKOTH, J. ; JOHNSON, B. Canine distemper virus strains circulating among north american dogs. **Clinical and Vaccine Immunology**, v. 15, n. 4, p. 707-712, 2008.
- 36-ELLIS, J. A. ; KRAKOWKA, G. S. ; DAYTON, A. D. ; KONOBY, C. Comparative efficacy of an injectable vaccine and an intranasal vaccine in stimulating *Bordetella bronchiseptica*-reactive antibody responses in seropositive dogs. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 220, n.1, p. 43-48, 2002.
- 37-KOBAYASHI, Y. ; SUZUKI, Y. ; ITOU, T. ; ITO, F. H. ; SAKAI, T. ; GOJOBORI, T. Evolutionary history of dog rabies in Brazil. **Journal of General Virology**, v. 92, n. 1, p. 85-90, 2011.
- 38-WUNNER, H. W. ; BRIGGS, D. J. Rabies in the 21th century. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 4, n. 3, p. 591, 2010. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2846934/>> Acesso em: 18 de março de 2011.
- 39-NUNES, C. M. ; LIMA, V. M. ; PAULA, H. B. ; PERRI, S. H. ; ANDRADE, A. M. ; DIAS, F. E. ; BURATTINI, M. N. Dog culling and replacement in an area endemic for visceral leishmaniasis in Brazil. **Veterinary Parasitology**, v. 153, n. 1-2, p. 19-23, 2008.
- 40-Dermatophytosis. **Institute for International Cooperation in Animal Biologics**. 2005. Disponível em <<http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/dermatophytosis.pdf>>, acesso em 17 de abril de 2011.
- 41-WERNECK, G. L. ; PEREIRA, T. J. C. F. ; FARIAS, G. C. ; SILVA, F. O. ; CHAVES, F. C. ; GOUVÊA, M. V. ; COSTA, C. H. N. ; CARVALHO, F. A. A. Avaliação da efetividade das estratégias de controle da leishmaniose visceral na cidade de Teresina, Estado do Piauí, Brasil: resultados do inquérito inicial - 2004. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 17, n. 2, p. 87-96, 2008.
- 42-DECARO, N. ; DESARIO, C. ; ADDIE, D. D. ; MARTELLA, V. ; VIEIRA, M. J. ; ELIA, G. ; ZICOLA, A. ; DAVIS, C. ; THOMPSON, G. ; THIRY, E. ; TRUYEN, U. ; BUONAVOGLIA, C. The study molecular epidemiology of canine parvovirus, Europe. **Emerging Infectious Diseases**, v. 13, n. 8, p. 1222-1224, 2007.
- 43-PALATNIK-DE-SOUZA, C. B. ; SILVA-ANTUNES, I. ; MORGADO, A. A. ; MENZ, I. ; PALATNIK, M. ; LAVOR, C. Decrease of the incidence of human and canine visceral leishmaniasis after dog vaccination with Leishmune ® in Brazilian endemic areas. **Vaccine**, v. 27, n. 27, p. 3505-3512, 2009.
- 44-Manual Técnico Vacina Leish-Tec Hertape Calier. Disponível em <www.hertapecalier.com.br/site/empresa/peças.php?campanha=105> Acesso em: 20 de janeiro de 2012
- 45-Fort Dodge Saúde Animal do Brasil <<http://www.fortdodge.com.br>> Acesso em: 20 de janeiro de 2011.
- 46-PAYNE, P. A. ; RIDLEY, R. K. ; DRYDEN, M. W. ; BATHGATE, C. ; MILLIKEN, G. A. ; STEWART, P. W. Efficacy of a combination febantel-praziquantel-pyrantel product, with or without vaccination with a commercial Giardia vaccine, for treatment of dogs with naturally occurring giardiasis. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 220, n. 3, p. 330-333, 2002.
- 47-ANDERSON, K. A. ; BROOKS, A. S. ; MORRISON, A. L. ; REID-SMITH, R. J. ; MARTIN, S. W. ; BENN, D. M. ; PEREGRINE, A. S. Impact of Giardia vaccination on asymptomatic Giardia infections in dogs at a research facility. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 45, n. 11, p. 924-930, 2004.
- 48-OLSON, M. E. ; HANNIGAN, C. J. ; GAVILLER, P. F. ; FULTON, L. A. The use of a Giardia vaccine as an immunotherapeutic agent in dogs. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 42, n. 11, p. 865-868, 2001.
- 49-MORELLO, K. A. Treatment of dermatophytosis in dogs and cats: review of published studies. **Veterinary Dermatology**, v. 15, n. 2, p. 99-107, 2004.
- 50-DAY, M. J. Infectious triggers of immune-mediated disease. In: WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION WORLD CONGRESS, 2004. **Proceedings...** 2004. Disponível em: <<http://www.vin.com/proceedings/Proceedings.plx?CID=WSAVA2004&Category=1251&PID=8599&O=Generic>>. Acesso em 12 out. 2010.
- 51-MELLAMBY, R. J. ; HOLLOWAY, A. ; CHANTREY, J. ; HERRTAGE, M. E. ; DOBSON, J. M. Immune-mediated haemolytic anaemia associated with a sarcoma in a Flat-Coated Retriever. **Journal of Small Animal Practice**, v. 45, n. 1, p. 21-24, 2004.
- 52-KOHN, B. ; GARNER, M. ; LÜBKE, S. ; SCHMIDT, M. F. G. ; BENNETT, D. ; BRUNNBERG, L. Polyarthritis following vaccination in four dogs. **Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology**, v. 16, n. 1, p. 6-10, 2003.
- 53-ORTLOFF, A. ; MORÁN, G. ; OLAVARRÍA, A. ; FOLCH, H. Membranoproliferative glomerulonephritis possibly associated with over-vaccination in a cocker spaniel. **Journal of Small Animal Practice**, v. 51, n. 9, p. 499-502, 2010.
- 54-VITALE, C. B. ; GROSS, T. L. ; MAGRO, C. M. Vaccine-induced ischemic dermatopathy in the dog. **Veterinary Dermatology**, v. 10, n. 2, p. 131-142, 1999
- 55-NICHOLS, P. R. ; MORRIS, D. O. ; BEALE, K. M. A retrospective study of canine and feline cutaneous vasculitis. **Veterinary Dermatology**, v. 12, n. 5, p. 255-264, 2001
- 56-VASCELLARI, M. ; MELCHIOTTI, E. ; BOZZA, M. A. ; MUTINELLI, F. Fibrosarcomas at presumed sites of injection in dogs: characteristics and comparison with non-vaccination site fibrosarcomas and feline post-vaccinal fibrosarcomas. **Journal of Veterinary Medicine**, v. 50, n. 6, p. 286-291, 2003.
- 57-HARRUS, S. ; WANER, T. ; AIZENBERG, I. ; SAFRA, N. ; MOSENCO, A. ; RADOSHITSKY, M. ; BARK, H. Development of hypertrophic osteodystrophy and antibody response in a litter of vaccinated Weimaraner puppies. **Journal of Small Animal Practice**, v. 43, n. 1, p. 27-31, 2002.
- 58-STRASSER, A. ; MAY, B. ; TELTSCHER, A. ; WISTRELA, E. ; NIEDERMÜLLER, H. Immune modulation following immunization with polyvalent vaccines in dogs. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 94, n. 3-4, p. 113-121, 2003.
- 59-PHILLIPS, T. R. ; JENSEN, J. L. ; RUBINO, M. J. ; YANG, W. C. ; SCHULTZ, R. D. Effects of vaccines on the canine immune system. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 53, n. 2, p. 154-160, 1989.
- 60-BENITES, N. ; MELVILLE, P. A. Utilização de Silicea em processos dermatológicos pós-vacinais. **Cultura Homeopática**, v. 3, n. 6, p. 14-16, 2004.
- 61-MEYER, D. J. ; COLES, E. H. ; RICH, L. J. **Medicina de laboratório veterinária - interpretação e diagnóstico**. 1. ed. São Paulo: Roca, 1995. 308 p.
- 62-HOGENESCH, H. ; DUNHAM, A. D. ; SCOTT-MONCRIEFF, C. ; GLICKMAN, L. T. ; DEBOER, D. J. Effect of vaccination on serum concentrations of total and antigen-specific immunoglobulin E in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 63, n. 4, p. 611-616, 2002.
- 63-SCOTT-MONCRIEFF, J. C. ; AZCONA-OLIVERA, J. ; GLICKMAN, N. W. ; GLICKMAN, L. T. ; HOGENESCH, H. Evaluation of antithyroglobulin antibodies after routine vaccination in pet and research dogs. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 221, n. 4, p. 515-521, 2002.
- 64-Vacinação contra raiva é suspensa em todo o país. **Folha de São Paulo Online**. Disponível em: <<http://www1.folha.uol.com.br/cotidiano/811539-vacinacao-contr-raiva-e-suspensa-em-todo-o-pais.shtml>> Acesso em 22 de janeiro de 2011.
- 65-DODDS, W. J. **Vaccine protocols for dogs predisposed to vaccine reactions**. Disponível em: <www.cavaliers.co.uk/articles/vaccineprotocols.pdf>. Acesso em 02 de out. de 2010, 11:50:45.
- 66-THIRY, E. ; HORZINEK, M. C. Vaccination guidelines: a bridge between official requirements and the daily use of vaccines. **Review Scientific and Technical Office of International Epizootics**, v. 26, n. 2, p. 511-517, 2007.
- 67-DEL PUERTO, H. L. ; VASCONCELOS, A. C. ; MORO, L. ; ALVES, F. ; BRAZ, G. F. ; MARTINS, A. S. Canine distemper virus detection in asymptomatic and non vaccinated dogs. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 30, n. 2, p. 139-144, 2010.
- 68-FIGHERA, R. A. ; SOUZA, T. M. ; SILVA, M. C. ; BRUM, J. S. ; GRAÇA, D. L. ; KOMMERS, G. D. ; IRIGOYEN, L. F. ; BARROS, C. S. L. Causas de morte e razões para eutanásia de cães da Mesorregião do Centro Ocidental Rio-Grandense (1965-2004). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 28, n. 4, p. 223-230, 2008.