



FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL



**AVALIAÇÃO DA TITULAÇÃO DE ANTICORPOS FRENTE  
A DIFERENTES PROTOCOLOS DE PRIMOVACINAÇÃO  
ANTIRRÁBICA EM UMA POPULAÇÃO DE CÃES DE  
CAMPO GRANDE, MATO GROSSO DO SUL**

**JEANNETTE LEON THAMES**

Campo Grande – MS  
2023

Jeannette Leon Thames

**AVALIAÇÃO DA TITULAÇÃO DE ANTICORPOS FRENTE  
A DIFERENTES PROTOCOLOS DE PRIMOVACINAÇÃO  
ANTIRRÁBICA EM UMA POPULAÇÃO DE CÃES DE  
CAMPO GRANDE, MATO GROSSO DO SUL**

**EVALUATION OF ANTIBODY TITRATIONS AFTER DIFFERENT  
PRIMARY ANTI-RABIES VACCINATION PROTOCOLS IN A  
POPULATION OF DOGS FROM CAMPO GRANDE, MATO  
GROSSO DO SUL**

**JEANNETTE LEON THAMES**

**Orientadora: Profa. Dra. Veronica Jorge Babo Terra**

Dissertação apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em  
Ciências Veterinárias da  
Universidade Federal de Mato  
Grosso do Sul, como requisito a  
obtenção do título de Mestre em  
Ciências Veterinárias

Campo Grande – MS  
2023



Serviço Público Federal  
Ministério da Educação  
**Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul**



### CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada “Avaliação da titulação de anticorpos frente a diferentes protocolos de primovacinação antirrábica em uma população de cães de Campo Grande, Mato Grosso do Sul”, registrada com o nº 1.136/2020, sob a responsabilidade de **VERONICA JORGE BABO TERRA** - que envolve a utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata, para fins de pesquisa científica – encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS/CEUA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL/UFMS, na 4ª reunião ordinária do dia 17/06/2020.

|                         |                                      |
|-------------------------|--------------------------------------|
| FINALIDADE              | ( ) Ensino ( x ) Pesquisa Científica |
| Vigência da autorização | 01/07/2020 a 31/12/2021              |
| Espécie/Linhagem/Raça   | <i>Canis familiaris</i> / Cão        |
| Nº de animais           | 30                                   |
| Peso/Idade              | qualquer / 4 meses                   |
| Sexo                    | Machos e Fêmeas                      |
| Origem                  | Residências em Campo Grande/MS       |

Fábio José Carvalho Faria  
Coordenador da CEUA/UFMS  
Campo Grande, 23 de junho de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Fabio Jose Carvalho Faria, Presidente de Comissão**, em 24/06/2020, às 15:36, conforme horário oficial de Mato Grosso do Sul, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufms.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufms.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **2008234** e o código CRC **AEF5D2BD**.



Serviço Público Federal  
Ministério da Educação  
**Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul**



ATA RELATIVA AOS PARECERES DO RELATÓRIO DE QUALIFICAÇÃO DA ALUNA **JEANNETTE LEON THAMES** NO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS, DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL.

Ata dos pareceres ao relatório para Qualificação, submetido pela aluna JEANNETTE LEON THAMES, com o título: **AVALIAÇÃO DA TITULAÇÃO DE ANTICORPOS FRENTE A DIFERENTES PROTOCOLOS DE PRIMOVACINAÇÃO ANTIRRÁBICA EM UMA POPULAÇÃO DE CÃES DE CAMPO GRANDE, MATO GROSSO DO SUL**; como um dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Veterinárias. Aos 7 dias do mês de junho de dois mil e vinte e um, informo ter recebido as fichas de avaliações e os respectivos pareceres da Banca Examinadora composta pelos Doutores: **Profa. Dra. Aiesca Oliveira Pellegrin, Prof. Dr. Carlos Alberto do Nascimento Ramos e Profa. Dra. Cassia Rejane Leal**. Os relatórios foram enviados e o último devolvido no dia 4 de junho de dois mil e vinte e um. Não houve sessão pública em virtude do estado de calamidade pública implantado em todo o território nacional, desta forma para não haver mais prejuízos aos alunos em função dos prazos de defesa optou-se excepcionalmente em adotar o sistema de consultoria *ad hoc*, a semelhança do sistema de defesa de Dissertações e Teses previstos nos regulamentos dos Programas. Computados os pareceres a candidata recebeu todos os três pareceres de aprovação; sendo, portanto considerada **APROVADA**, nos termos da Resolução Nº 37 de 30 de abril de 2019, do Colegiado de Curso do Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, e as respectivas fichas de avaliação assinadas pelos membros avaliadores e pelo presidente da sessão. Na condição de presidente da Banca proclamo o resultado e a presente ata foi lavrada e assinada por mim.

Campo Grande (MS), 7 de junho de 2021.

Fernando Paiva

Presidente

1

**DEDICATORIA**

2

3           Dedico a minha mãe Dora Thames pelo seu apoio incondicional e minha filha  
4 Sarai Obando Leon pela força, estímulo que me foi entregue.

## 5 **AGRADECIMENTOS**

- 6 Agradeço a Deus por todas as coisas, as boas para me manter ativa, as ruins para  
7 melhorar, e as más para mudar.
- 8 Agradeço a Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
- 9 Agradeço ao Programa de Pós Graduação CIVET da FAMEZ
- 10 Agradeço a CAPES já que o presente trabalho foi realizado com apoio da  
11 Coordenação de aperfeiçoamento de pessoal de Nível Superior Brasil, código de  
12 financiamento 001
- 13 Agradeço ao Instituto Pasteur pelo grande apoio laboratorial.
- 14 Agradeço a Dra. Karin Correa Scheffer Ferreira (Instituto Pasteur)
- 15 Agradeço a Profa. Veronica Jorge Babo Terra
- 16 Agradeço a Profa. Juliana Galhardo Arena
- 17 Agradeço a Prefeitura de Campo Grande MS e Centro de Controle de Zoonoses
- 18 Agradeço a Profa. Aiesca Oliveira Pellegrini e Profa. Raquel Soares Juliano por  
19 todo o material enviado.
- 20 Agradeço a meus companheiros discentes em especial a Giuliana da Fonte  
21 Nogueira, Francisco Eduardo Machado Vaz e Guilherme Henrique Reckziegel por  
22 estar perto mesmo estando longe e apoiarmos em todo momento.
- 23 Agradeço a Lucas Fernando Lima, Tatiane Rodriguez, e Mauro Renan Souza pela  
24 colaboração no trabalho de campo.

25

**RESUMO**

26 A proteção dos seres humanos contra a raiva urbana é alcançada  
27 principalmente por medidas profiláticas aplicadas a cães e gatos, que incluem  
28 vacinas que induzem o mínimo de títulos de anticorpos ( $\geq 0,5$  UI/ml).. Contudo, nas  
29 campanhas de vacinação em massa, numerosos animais não alcançam títulos  
30 protetores de anticorpos após a vacinação. Poucos estudos examinaram os fatores  
31 associados a falha de cães atingirem um título adequado de anticorpos após a  
32 vacinação. O objetivo deste trabalho foi avaliar a titulação de anticorpos frente a  
33 diferentes protocolos da primovacinação antirrábica em cães. O estudo foi  
34 composto por 32 caes acima de 4 meses de idade divididos em três grupos  
35 experimentais. Os animais, tiveram seu sangue coletado previamente a primo  
36 vacinação, para a titulação de anticorpos antirrábicos. No Grupo 1, se realizou a  
37 coleta de amostra sanguínea e primeira vacina antirrábica, seguida de nova coleta  
38 de amostra nos dias 30 e 180. No Grupo 2, foi realizada coleta de amostra e  
39 primeira vacina antirrábica, nova coleta de amostra e reforço de vacina antirrábica  
40 no dia 30, e somente coleta de amostra nos dias 60 e 180. No Grupo 3, foi realizada  
41 a coleta de amostra e primeira vacina antirrábica, coleta de amostra e reforço  
42 vacinal no dia 7, coleta de amostra e reforço de vacina no dia 30, e somente coleta  
43 de amostra nos dias 60 e 180. Foram coletadas 120 amostras de soro  
44 encaminhadas ao Instituto Pasteur de São Paulo onde foram processadas  
45 mediante a Prova de Reação de Inibição de Focos Fluorescentes (RIFFT), a fim de  
46 determinar quantitativamente a titulação de anticorpos antirrábicos. Se realizou  
47 estatística descritiva e os resultados foram analisados pelo teste de Kruskal Wallis,  
48 Wilcoxon-Mann-Whitney, mostram o protocolo 2 quem concentra e mantém a maior  
49 quantidade de anticorpos em cães primovacinados no dia 180... Os cães miniatura  
50 e pequenos obtiveram maior quantidade de anticorpos que os cães de porte médio.  
51 Esses dados demonstram que há variação da obtenção de anticorpos antirrábicos  
52 frente à primo vacinação na população de cães estudados.

53

Palavra-chave: imunização, raiva, vacinas, caninos, zoonose

54

**ABSTRACT**

55 Protection of humans against urban rabies is mainly achieved by prophylactic  
56 measures applied to dogs and cats, which include vaccines that induce minimal  
57 antibody titers ( $\geq 0.5$  IU/ml). In fact, many animals do not achieve protective antibody  
58 titers after vaccination. Few studies have examined factors associated with the  
59 failure of dogs to achieve an adequate antibody titer after vaccination. The objective  
60 of this work was to evaluate the antibody titration against different protocols of anti-  
61 rabies primary vaccination in dogs. The study consisted of 32 dogs over 4 months  
62 of age divided into three experimental groups. The animals had their blood collected  
63 prior to the first vaccination, for the titration of anti-rabies antibodies. In Group 1, a  
64 blood sample and first anti-rabies vaccine were collected, followed by a new sample  
65 collection on days 30 and 180. In Group 2, a sample collection and first anti-rabies  
66 vaccine, a new sample collection and vaccine booster were performed anti-rabies  
67 on day 30, and only sample collection on days 60 and 180. In Group 3, sample  
68 collection and first anti-rabies vaccine were performed, sample collection and  
69 vaccine booster on day 7, sample collection and vaccine booster on day 30, and  
70 only sample collection on days 60 and 180. 120 serum samples were collected and  
71 sent to the Pasteur Institute in São Paulo where they were processed using the  
72 Fluorescent Focus Inhibition Reaction Test (RIFIT), in order to quantitatively  
73 determine the titre of anti-rabies antibodies. Descriptive statistics were performed  
74 and the results were analyzed using the Kruskal Wallis, Wilcoxon-Mann-Whitney  
75 test, which shows that protocol 2 concentrates and maintains the highest amount of  
76 antibodies in dogs first vaccinated on day 180... Miniature and small dogs obtained  
77 the highest amount of antibodies than medium-sized dogs. These data demonstrate  
78 that there is variation in the obtaining of anti-rabies antibodies in the face of the first  
79 vaccination in the population of dogs studied.

80 Keyword: immunization, rabies, vaccines, canines, zoonosis



## SUMÁRIO

|   |      |
|---|------|
| DEDICATORIA.....  | v    |
| AGRADECIMENTOS .....  | vi   |
| RESUMO.....   | vii  |
| ABSTRACT .....  | viii |
| SUMÁRIO.....  | ix   |
| ÍNDICE DE FIGURAS .....   | xi   |
| ÍNDICE DE TABELAS .....   | xii  |
| ÍNDICE DE GRÁFICOS .....  | xiii |
| 1. INTRODUÇÃO.....  | 15   |
| 2. REVISÃO DE LITERATURA.....                                     | 22   |
| 2.1. Epidemiologia.....   | 22   |
| 2.2. Patogenia .....  | 23   |
| 2.3. Epidemiologia .....  | 26   |
| 2.4. Sintomatologia.....  | 29   |
| 2.4.1. Raiva em Humanos.....                                      | 29   |
| 2.4.2. Raiva Canina.....  | 30   |
| 2.4.3. Raiva Felina.....  | 30   |
| 2.5. Diagnóstico.....   | 30   |
| 2.5.1. Com base nos sinais clínicos.....                          | 30   |
| 2.5.2. Amostras clínicas .....                                    | 31   |
| 2.5.3. Imagens por ressonância magnética (MRI) .....              | 32   |
| 2.5.4. Isolamento do vírus da raiva em camundongos .....          | 32   |
| 2.5.5. O teste de anticorpo de fluorescência direta (dFAT).....   | 32   |
| 2.5.6. Testes baseados em ácido nucleico e microarray de DNA..... | 32   |
| 2.6. Prevenção e Controle.....                                    | 32   |
| 3. OBJETIVOS.....   | 33   |
| 3.1. Objetivo geral.....  | 33   |
| 3.2. Objetivos específicos.....                                   | 33   |
| 4. MATERIAL E MÉTODOS .....                                       | 33   |
| 4.1. Aspectos éticos e legais.....                                | 33   |
| 4.2. Delineamento do estudo.....                                  | 34   |
| 4.2.1. Seleção de candidatas .....                                | 34   |
| 4.2.2. Período de realização, total animais, total amostras ..... | 35   |
| 4.2.3. Protocolos de vacinação contra a raiva .....               | 35   |
| 4.2.4. Formação de grupos .....                                   | 35   |

|        |   |    |
|--------|---|----|
| 4.2.5. | Procedimento da coleta de amostra e vacinação.....      | 36 |
| 4.2.6. | Análise de dados.....                                   | 37 |
| 4.2.7. | Limitações da pesquisa.....                             | 37 |
| 5.     | RESULTADOS .....  | 38 |
| 6.     | DISCUSSÃO.....  | 45 |
| 7.     | CONCLUSÕES.....   | 47 |
| 8.     | SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS.....                   | 47 |
| 9.     | IMPACTO ECONOMICO, SOCIAL, TECNOLÓGICO E/OU INOVAÇÃO .. | 47 |
|        | ANEXOS .....  | 56 |
|        | ANEXO I.....  | 57 |
|        | ANEXO II .....  | 59 |
|        | ANEXO II.....   | 60 |
|        | ANEXO III.....  | 61 |
|        | ANEXO IV .....  | 63 |
|        | ANEXO V .....   | 67 |

---

**ÍNDICE DE FIGURAS**

|   |    |
|---|----|
| Figura 1. Variantes antigênicas e espécies nas quais elas são isoladas... | 23 |
| Figura 2. Ciclos epidemiológicos da raiva.....                            | 28 |
| Figura 3. Casos de Raiva Humana no Brasil (período 2010-2018) .....       | 29 |

## ÍNDICE DE TABELAS

|   |    |
|---|----|
| Tabela 1. Formação de grupos de cães para os protocolos ..... | 36 |
|---|----|

**ÍNDICE DE GRÁFICOS**

|  |    |
|--|----|
| Gráfico 1. Resultados de anticorpos do Protocolo 1 .....   | 39 |
| Gráfico 2. Resultados de anticorpos do Protocolo 2 .....   | 40 |
| Gráfico 3. Resultados de anticorpos do Protocolo 3 .....   | 41 |
| Gráfico 4. Comparação entre protocolos de vacinação antirrábica .....  | 42 |
| Gráfico 5. Comparação dos níveis de anticorpos neutralizantes contra a raiva nos três protocolos de vacinação aos 180 dias ..... | 43 |
| Gráfico 6. Titulação de amostras de soro de cães primo vacinados, em relação a Estimativa do Porte do Cão.....                   | 44 |
| Gráfico 7. Comparação entre os tratamentos (protocolos de vacinação) e porcentagem de cães com anticorpos acima de 0,5UI/ml..... | 45 |

## 89 1. INTRODUÇÃO

90 A raiva é uma doença totalmente evitável mediante a disponibilidade de  
91 vacinas, ferramentas e tecnologias para evitar que as pessoas morram de raiva  
92 pela mordedura de cães. No entanto, a raiva ainda mata cerca de 60 000 pessoas  
93 por ano, das quais mais de 40% são crianças menores de 15 anos, principalmente  
94 em áreas rurais de países economicamente desfavorecidos como ser África e Ásia.  
95 De todos os casos humanos, até 99% são adquiridos pela mordida de um cão  
96 infectado. O custo estimado da raiva é de aproximadamente US\$ 8,6 bilhões por  
97 ano, dos quais 54% são perdas de produtividade devido a mortes prematuras, 37%  
98 é para o tratamento de humanos mordidos por cães suspeito de ser raivoso e  
99 apenas 2% é gasto em vacinação canina e controle populacional. O custo da  
100 vacinação canina, medida mais eficaz para o combate da raiva é um componente  
101 insignificante frente às perdas decorrentes da doença. Por um valor relativamente  
102 de baixo orçamento, a doença poderia ser eliminada, com milhares de vidas salvas.  
103 Conscientizar as pessoas sobre como evitar as mordidas de cães raivosos, para  
104 procurar tratamento quando mordido e vacinar animais pode atrapalhar o ciclo de  
105 transmissão da raiva. Se nenhuma nova ação for tomada, um milhão de pessoas  
106 morrerão de raiva até 2030 ( United Against Rabies Collaboration First annual  
107 progress report. Geneva 2019)(WHO 2021).

108 A raiva é uma doença negligenciada por razões diversas, a falta de  
109 conscientização sobre a doença em algumas áreas, particularmente em ambientes  
110 rurais e em países em desenvolvimento. Muitas pessoas não entendem a natureza  
111 da raiva e os seus sintomas, o que dificulta o diagnóstico e tratamento precoces da  
112 doença. Além disso, existem barreiras econômicas e logísticas para o controle da  
113 raiva em algumas regiões, incluindo a falta de acesso a vacinas e tratamentos  
114 adequados, falta de recursos para campanhas de conscientização e a dependência  
115 de métodos antiquados de controle animal. Em alguns casos, as políticas  
116 governamentais e a falta de investimento também contribuem para a negligência  
117 da raiva. A doença não é vista como uma prioridade de saúde pública em algumas  
118 áreas, e a falta de financiamento resulta em falta de acesso a serviços essenciais  
119 para o controle da raiva. (Bourthy H.dautry-Varsat et al 2010), (Hampson K et al  
120 2015),(Rupprecht CE et al 2002).

121 A Aliança Global para o Controle da Raiva (Rabies Alliance) tem como meta  
122 a eliminação da raiva até 2030 por meio do controle da doença em animais e a

123 prevenção da transmissão para humanos. A organização enfatiza a importância da  
124 vacinação animal em grande escala, a estratégia One Health para a gestão da  
125 raiva, e a colaboração para o intercâmbio de informações e o compartilhamento de  
126 tecnologias. (Rabies Alliance 2021)

127       Existem diversas políticas mundiais em vigor para o controle da raiva canina,  
128 estabelecidas por organizações como a Organização Mundial da Saúde (OMS), a  
129 Organização Mundial de Saúde Animal (OMSA) e a Aliança Global para o Controle  
130 da Raiva (Rabies Alliance). Entre as políticas mais relevantes se destacam as  
131 1.Campanhas de vacinação em massa: a vacinação é a principal estratégia de  
132 controle da raiva canina, uma vez que a doença é transmitida por contato com a  
133 saliva do animal infectado. A OMS e a OMSA, lançaram a iniciativa de um “Plano  
134 Estratégico Global para Acabar com as Mortes Humanas por Raiva Transmitida por  
135 Cães até 2030”, que estabeleceu a meta de vacinar pelo menos 70% da população  
136 canina em países endêmicos até 2030.(Rabies Forum 2020), Trisha A. Whitbread  
137 et al 2016), 2. Controle populacional de cães de rua: a OMS e a OMSA recomendam  
138 a implementação de programas de esterilização e castração de cães de rua como  
139 forma de controlar a população de animais e reduzir a transmissão da doença. A  
140 Rabies Alliance também promove iniciativas nesse sentido em várias regiões do  
141 mundo. 3.Monitoramento e vigilância: a OMS e a OMSA recomendam que os  
142 governos estabeleçam sistemas de vigilância para monitorar a incidência de raiva  
143 em humanos e animais, permitindo a identificação precoce de surtos e a  
144 implementação de medidas de controle. A Rabies Alliance também promove o  
145 desenvolvimento de sistemas de vigilância em diversos países. FAO,OIE,One  
146 Health, 2020).4. Educação e conscientização pública: a OMS e a OMSA  
147 recomendam a realização de campanhas de conscientização pública sobre a  
148 importância da vacinação de cães e da prevenção da doença em humanos. A  
149 Rabies Alliance também promove ações nesse sentido, incluindo a distribuição de  
150 materiais educativos em escolas e comunidades.(Center for Disease Control and  
151 Prevention)

152       A Organização Mundial da Saúde Animal (OMSA) enfatiza a importância da  
153 vacinação animal, bem como o controle de movimentação de animais e o  
154 monitoramento de áreas de alta prevalência.

155 A World Small Animal Veterinary Association (WSAVA) emitiu  
156 recomendações gerais para a prevenção da raiva em animais em todo o mundo,  
157 incluindo na América Latina. Algumas das recomendações específicas para a  
158 região incluem o estabelecimento de campanhas de vacinação em massa para  
159 cães e ,recomenda que as autoridades de saúde na América Latina trabalhem com  
160 os veterinários locais. O fortalecimento dos sistemas de vigilância epidemiológica:  
161 A organização recomenda a condução de programas de educação pública para  
162 melhorar o conhecimento sobre a raiva e sua prevenção entre proprietários de  
163 animais e comunidades em geral. Recomenda desenvolver planos de contingência:  
164 para responder a casos de raiva em animais e humanos na região. O Grupo de  
165 Diretrizes de Vacinação identificou numerosos desafios na América Latina, falta de  
166 supervisão nacional da profissão médico veterinária, extraordinário crescimento de  
167 faculdades particulares de medicina veterinária, restrições socioeconômicas para  
168 os cuidados de medicina preventiva, alta prevalência regional de algumas doenças  
169 infecciosas importantes ausência quase completa de vacinas contendo uma  
170 quantidade mínima de antígenos, , ausência relativa de vacinas com duração  
171 estendida da imunidade, acesso a vacinas diretamente pelos donos de animais de  
172 estimação ou criadores, de forma que a vacinação pode ser realizada sem  
173 supervisão veterinária, disponibilidade limitada de educação continuada em  
174 vacinologia veterinária e falta de obrigatoriedade de desenvolvimento e atualização  
175 profissional continuada e limitados dados publicados em revistas científicas  
176 indexadas sobre doenças infecciosas em pequenos animais e ausência de apoio  
177 na pesquisa acadêmica,doenças infecciosas caninas e felinas que podem ser  
178 prevenidas por vacinas na América Latina através de três métodos: (1) revisão da  
179 literatura científica revisada por pares, (2) discussão com os principais líderes de  
180 opinião em reuniões de pequenos grupos e (3) questionário encaminhado aos  
181 veterinários conforme descrito acima. Países onde a raiva canina é endêmica a  
182 vacina antirrábica inativada é considerada uma vacina essencial para todos os  
183 cães. As diretrizes da WSAVA recomendam a revacinação dos filhotes com vacinas  
184 essenciais internacionais contendo VVM a intervalos determinados ao longo dos  
185 primeiros 4 meses de idade para superar a interferência dos anticorpos maternos  
186 As diretrizes também recomendam que uma vacina essencial final contendo VVM  
187 seja administrada entre 6 meses e 1 ano de idade . O desenvolvimento de  
188 imunidade protetora não depende do número de doses de vacinas essenciais



189 contendo VVM administradas durante a série de vacinação dos filhotes, mas sim  
190 de quando elas são administradas. (WSAVA 2020)

191 A política de vacinação canina no Brasil é uma medida crucial para a  
192 prevenção da raiva em animais e humanos. Desde 2004, o Ministério da Saúde  
193 Brasileiro implementou a estratégia de vacinação canina em massa anualmente,  
194 conhecida como Campanha Nacional de Vacinação Antirrábica Animal. A meta é  
195 vacinar todos os cães e gatos do país com mais de três meses de idade, atingindo  
196 uma cobertura mínima de 80% da população canina. De acordo com dados do  
197 Ministério da Saúde, a raiva ainda é um grande problema de saúde pública no  
198 Brasil, com uma média de 30 casos humanos e 8 mil animais infectados a cada  
199 ano. No entanto, a vacinação em massa tem tido um impacto significativo na  
200 diminuição do número de casos caninos e humanos. (Ministerio da Saude 2021)

201 Um estudo de seis anos (2000-2017) Do total de 188 casos de raiva humana  
202 ocorridos no país, com variação de idade de 1 a 82, os menores de 15 anos foi a  
203 faixa etária mais acometida de um total de 49,6%. A ferida registrada maiormente,  
204 foi a mordedura. Os porcentagens da região de notificação foram o Nordeste  
205 55,0%, seguido pela região Norte 34,0%. Os número de casos por estado foi  
206 Maranhão 30,0%, Pará; 24,0% e Ceará; 9,0%, 68 casos (36,2%) foram registrados  
207 na Amazonia, todos em área rural e transmitidos por morcegos. Em 2017 na  
208 comunidade ribeirinha Tapira, município de Barcelos AM, houve um surto de raiva,  
209 com três irmãos menores de 18 anos infectados: eram moradores de área rural  
210 (reserva extrativista), com histórico de exposições a morcegos. Em 2000 quatro  
211 casos de raiva humana transmitidos por cães ocorreram em regiões de fronteira:  
212 Assis Brasil/AC; São Francisco do Guaporé/RO, em 2001; Xapuri/ AC, em 2004; e  
213 Corumbá/MS, em 2015. Cabe ressaltar que os quatro municípios fazem fronteira  
214 com a Bolívia, sendo que Assis Brasil, é de tríplice fronteira (Brasil, Peru e Bolívia).  
215 Entre 2000 e 2008 ocorreu a maioria dos casos Desses, 75 (46,6%) envolveram  
216 cães e 74 (45,9%) morcegos. Entre 2009 e 2017 ocorreram 27 casos (14,4%), 11  
217 (40,7%) envolvendo cães, seguidos de oito por morcegos (29,6%) e quatro por  
218 macacos (14,8%); e três por gatos (11,1%), com vírus da variante AgV3, compatível  
219 com a encontrada em morcego hematófago. Em 2017, um surto de raiva humana  
220 causada por morcegos infectou três pessoas: duas delas evoluíram a óbito; no  
221 terceiro caso, se fez tratamento de soro antirrábico e três doses de vacina,

222 sobreviveu mais com sequelas neurológicas severas. (Alexander Vargas  
223 et.al.2000-2017)

224 A resposta imune individual é a capacidade do organismo de reconhecer e  
225 responder a um determinado patógeno de maneira específica. Isso significa que  
226 cada indivíduo pode ter uma resposta diferenciada em relação a outros indivíduos  
227 expostos ao mesmo patógeno, com base em vários fatores, como idade, sexo,  
228 estado de saúde e histórico imunológico prévio. Por outro lado, a resposta imune  
229 de rebanho se refere à proteção que um grupo de indivíduos tem contra a  
230 propagação de doenças, graças à imunidade coletiva adquirida. Isso é possível  
231 quando uma porcentagem suficiente da população é vacinada ou desenvolve  
232 imunidade natural contra um patógeno, o que dificulta sua disseminação. Dessa  
233 forma, mesmo que indivíduos imunocomprometidos ou não vacinados estejam  
234 presentes, eles ainda estão protegidos pela imunidade do grupo. (Plotkin S et.al.  
235 2017) (Fine P.et.al. 2009)

236 A política de vacinação canina em massa no Brasil tem sido uma medida  
237 crucial para a prevenção da raiva em animais e humanos. A diminuição dos casos  
238 caninos de raiva sugere que a campanha tem tido um impacto positivo na saúde  
239 pública, mas ainda há muito trabalho a ser feito para erradicar esta doença no  
240 país.(Ministerio da Saude 2021).

241 No estado de Mato Grosso do Sul no período de 2019-2021 os cães e gatos  
242 foram responsáveis por 96,5% dos agravos a seres humanos, com um total de  
243 19904 casos envolvendo cães e 3539 envolvendo felinos, revelando a importância  
244 da vacinação antirrábica em cães e gatos. (SECRETARIA DE SAÚDE, GOVERNO  
245 DE ESTADO MATO GROSSO DO SUL, 2020).

246 A maior referência de proteção contra o vírus da raiva e a titulação de  
247 anticorpos. O indicador para avaliar a resposta positiva da vacina e do tratamento  
248 em humanos e animais é determinado pelo título de anticorpos igual ou acima de  
249 0,5 UI/ml, estabelecido pela Organização Mundial da Saúde e a Oficina  
250 Internacional de Epizootias. Para esta finalidade o teste mais usado é o Rapid  
251 Fluorescent Focus Inhibition Test (RFFIT) (Leonardo Rigo<sup>1</sup> e Michael Robin  
252 Honer,2003) (KOTAIT et al., 2009).. O teste RFFIT é recomendada pela WHO<sup>25</sup>  
253 (1992) por apresentar alta sensibilidade, especificidade e rapidez na obtenção dos  
254 resultados.

255

256 Poucos estudos examinaram os fatores associados a falha de cães atingirem  
257 um título adequado de anticorpos após a vacinação. Entre os fatores que  
258 determinam a queda do nível de anticorpos pós-vacinação, o estado nutricional dos  
259 animais é mencionado como interferente na indução e manutenção da resposta  
260 imune humoral. A esse respeito Das et. al. testaram duas vacinas anti-rábicas uma  
261 de cultura celular e outra de tecido nervoso, a conclusão foi que a resposta de anti-  
262 corpos é sempre melhor em animais bem nutridos, independentemente da vacina  
263 utilizada.(Almeida et.al.1997)

264 Akakpo et. al., avaliaram a resposta imune de 514 cães que receberam dose  
265 única de vacina antirábica de cultura celular, e observaram uma diminuição no  
266 número de animais protegidos de 74%, 30 dias após a vacinação, para 7,0% após  
267 360 dias, motivo da baixa condição de saúde dos animais, má nutrição, infecções  
268 e parasitoses. (Almeida et.al. 1997)

269 Dados relatados por (SOARES et al. 1991), analisando a resposta imune  
270 humoral de cães domiciliados e bem nutridos, observaram a queda no título de  
271 anticorpos para raiva, induzidos pela vacina Fuenzalida-Palacios. Entretanto,  
272 (RIGO 2006) não encontraram associação entre a aplicação de 1 ou mais doses  
273 de vacina, com maior título imunitário em cães avaliados durante uma campanha  
274 de vacinação antirrábica em Campo Grande, MS.

275 Estudo conduzido por (WALLACE et al. 2017) revelou que o tamanho (porte  
276 do cão) também pode afetar a resposta imune. Cães pequenos tiveram resultados  
277 de títulos mais favoráveis, seja por fatores genéticos ou em relação à dose da  
278 vacina antirrábica. Todos os cães, independentemente do tamanho, recebem a  
279 mesma dose da vacina antirrábica (1 ml por produtos licenciados), de modo que  
280 embora a concentração de antígeno possa variar entre produtos e lotes, a dose de  
281 antígenos que os cães recebem varia muito entre raças miniaturas e gigantes.

282 Outro estudo revelou que após a primeira vacinação, 51,5% dos cães  
283 apresentaram títulos de proteção durante o período estudado. Após um ano da  
284 primeira vacinação, apenas 54,7% dos animais mantiveram níveis protetores de  
285 anticorpos contra a raiva. E sugerem que, a fim de melhorar os títulos de proteção  
286 contra a raiva durante 12 meses, sejam realizadas 3 doses, sendo uma dose

287 reforço 30 dias após a primeira e uma terceira dose da vacina aos 180 dias após a  
288 primeira (BABBONI et al., 2014)

289 Estudo conduzido por PINBURAGE revelou que uma única dose de  
290 vacinação antirrábica não é suficiente para a manutenção dos títulos de anticorpos  
291 por um período de 1 ano em cachorros, cães jovens com donos e em cães sem  
292 donos. Os anticorpos maternos não fornecem proteção adequada aos filhotes de  
293 mães previamente vacinadas e aos filhotes de mães não vacinadas anteriormente.  
294 O desenvolvimento da imunidade após a vacinação parece ser muito semelhante  
295 em ambos os grupos de cachorros. Os resultados indicaram que uma única dose  
296 de vacinação antirrábica não consegue gerar um nível protetor de imunidade (0,5  
297 UI /ml) que dura até 1 ano em 40,42% dos cães sem donos e 57,14% dos juvenis  
298 não vacinados anteriormente (idade: 3 meses a 1 ano) cães com donos. Mais de  
299 uma vacinação ajudaria a manter os títulos de anticorpos acima do nível protetor  
300 na maioria dos cães. (PINBURAGE et al. 2017)

301 O pico de anticorpos neutralizantes do vírus da raiva ocorre geralmente entre  
302 4-6 semanas após a estimulação antigênica inicial. CLIQUET et al. (2003) citam  
303 que a resposta humoral torna-se significativamente mais fraca em cães  
304 primovacinados cinco meses após a vacinação. O percentual de cães com títulos  
305 inferiores a 0,5 UI/ml foi de 7,8% dois meses após a primeira vacinação, 19,1%  
306 entre dois e quatro meses, 25% de quatro a seis meses e 22% mais de seis meses  
307 após a vacinação. Os autores também observaram que quanto mais vezes os cães  
308 foram vacinados (número de reforços anuais), como por exemplo os vacinados  
309 duas vezes com um intervalo de 12 meses entre doses, os títulos de anticorpos  
310 foram geralmente mais altos, independentemente da época do teste sorológico  
311 (CLIQUET et al., 2003).

312 Considerando que uma única dose de vacina antirrábica não é suficiente  
313 para a manutenção de anticorpos no período de um ano, foi delineado experimento  
314 com objetivo de avaliar a titulação de anticorpos frente a diferentes protocolos da  
315 primovacinação antirrábica em cães após a primeira dose de vacina; além de  
316 comparar diferentes protocolos de vacinação antirrábica mediante os títulos de  
317 anticorpos obtidos; comparar a titulação de amostras de soro de cães  
318 primovacinados, em relação ao estado geral e ao porte do cão e finalmente,

319 elaborar um protocolo adequado de doses de vacina antirrábica na primovacinação  
320 capaz de induzir a uma boa imunidade.

321 Testes usados para detectar anticorpos contra o vírus rábico, em estudo  
322 comparativo entre o RFFIT e o Fluorescent Antibody Vírus Neutralization (FAVN),  
323 não foram encontradas diferenças significativas entre o uso deles para detecção de  
324 anticorpos no soro sanguíneo (BRIGGS et al.,1998) (CLIQUET et al.,2003).  
325 Comparando o uso do Flow Cytometry (FC) com o Teste Simplificado de Inibição  
326 Fluorescente (SFIMT) e o Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), os  
327 autores encontraram correlação de 0,7712 e 0,6702, respectivamente, indicando  
328 que o Flow Cytometry (FC) pode ser usado para análises de títulos de anticorpos  
329 neutralizantes em soro (BORDIGNON et al., 2002). Em três estudos com o teste  
330 ELISA, foi verificado que o nível de falso-positivo variou de 0,2% a 1,1% e de falso  
331 negativo variou de 5,7% a 20,7%. Conclui-se que o ELISA tem baixa sensibilidade  
332 em relação ao Fluorescent Antibody Vírus Neutralization (FAVN) teste, mas é uma  
333 ferramenta útil para processar rapidamente amostras de animais de companhia  
334 (CLIQUET et al., 2004).

335 O teste mais usado para avaliar a titulação é o Rapid Fluorescent Focus Test  
336 (RFFIT) (SMITH et al., 1973).

## 337 **2. REVISÃO DE LITERATURA**

### 338 **2.1. Epidemiologia**

339 A raiva em mamíferos é fatal devido ao envolvimento do sistema nervoso  
340 (SN) e é causada por um vírus de RNA de fita simples, neurotrópico, sentido  
341 negativo, não segmentado, pertencente ao gênero Lyssavirus, família  
342 Rhabdoviridae e ordem Mononegavirale ( Madhusudana et al .2012 ). O RNA do  
343 vírus da Raiva possui ácido nucleico envelopado, lembrando sua morfologia a  
344 formade um projétil que mede 180 x 70nm (PRADO, 2009; CORRÊA, CORRÊA,  
345 1992). O genoma do vírus da raiva contém 5 genes monocistrônicos altamente  
346 conservados relacionados a cinco proteínas virais glicoproteína (G), nucleoproteína  
347 (N), proteína de matriz (M), proteína não estrutural (NS) e proteína RNA polimerase  
348 dependente de RNA (L).

349 • A proteína N específica do grupo exibe atividade de precipitação, fixação do  
 350 complemento, imunofluorescência e ELISA e, portanto, desempenha um papel  
 351 importante no diagnóstico e na identificação do vírus.

352 • A proteína M é responsável pela montagem e brotamento do vírus,  
 353 regulando a transcrição e a replicação do vírus.

354 • A proteína G (específica do sorotipo) atua como antígeno protetor e  
 355 neutralizador. É responsável pela ligação com os receptores das células-alvo.

356 • As proteínas NS e L são vitais para a sobrevivência e replicação do vírus da  
 357 raiva (Albertini et al.2011 ; Zhu e Guo2016) . .

358 O vírus da raiva consegue viver 4 horas a 40°C e 24 horas na saliva A baixas  
 359 temperaturas (4°C), sobrevive por anos. Fica inativado por detergentes, solventes  
 360 orgânicos PH 10, enzimas proteolíticas e Raios UV, Embora seja um vírus estável  
 361 com relação às mutações genéticas, seu gênero possui 8 genótipos, porém, o que  
 362 é encontrado na América Latina e no Brasil é o tipo 1 – Rabies vírus (RABV), sendo  
 363 que este, possui 12 variantes antigênicas, mas no Brasil 7 foram isoladas  
 364 (MORANDI 2020).

365 Figura 1. Variantes antigênicas e espécies nas quais elas são isoladas

366 Fonte: Adaptado ao Instituto Pasteur (2020)

| Variantes | Animais Reservatórios    | Nome Científico               |
|-----------|--------------------------|-------------------------------|
| 1 e 2     | Cão                      | <i>Canis lupus familiaris</i> |
| 3         | Morcegos hematófagos     | <i>Desmodus rotandus</i>      |
| 4         | Morcegos não hematófagos | <i>Lasiurus cinereus</i>      |
| 5         | Morcegos não hematófagos | <i>Tadarida brasiliensis</i>  |
| 6         | Cachorro do mato         | <i>Cerdocyon thous</i>        |
| 7         | Sagui de tufo branco     | <i>Callithrix jacchus</i>     |

367

368

## 369 2.2. Patogenia

370 O RABV causa uma doença relativamente lenta, mas progressiva, sem  
 371 sinais clínicos iniciais, que se torna fatal após o aparecimento dos sinais clínicos.  
 372 O vírus no local injetado permanece oculto (eclipse) por tempo variável (um limite  
 373 deve ser excedido para causar a doença). O período de incubação ou eclipse é

374 altamente variável de 2 semanas a 6 anos (média de 2 a 3 meses), que depende  
375 inteiramente da concentração do vírus inoculado, local de inoculação e densidade  
376 de inervações (Greene e Rupprecht 2006). Maior fator de risco são as mordidas  
377 nas mãos, pescoço, face e cabeça principalmente com sangramento levando a um  
378 período de incubação mais curto devido à diminuição do comprimento e maior  
379 número de neurônios. Geralmente o RABV pode persistir no músculo por tempo  
380 prolongado, o que pode dar uma chance para tratamento pós-exposição e  
381 eliminação do RABV pelo sistema imunológico do hospedeiro (Hemachudha et  
382 al.2002). Ele se liga através dos receptores da proteína G às células-alvo (miócitos,  
383 neurônios sensoriais e motores locais) e se amplifica nas células musculares e nos  
384 macrófagos (Tsiang et al.1986). Pode então persistir até 18 dias.

385 • O vírus se liga por meio de receptores acoplados à proteína G às células-  
386 alvo (miócitos, neurônios sensoriais e motores locais) e se amplifica nas células  
387 musculares e macrófagos e, em seguida, através dos fusos nervosos dos nervos  
388 sensoriais ou da junção neuromuscular dos nervos motores, o vírus ascende  
389 centripetamente ao longo os nervos para atingir o sistema nervoso central.

390 • O vírus viaja por transporte axonal retrógrado rápido a uma taxa de 12-100 mm  
391 por dia em direção ao SNC.

392 • Os receptores são o receptor nicotínico de acetilcolina, molécula de adesão  
393 celular neural (CD56) e receptor do fator de crescimento nervoso de baixa  
394 afinidade (NTR75).

395 • Disseminação do vírus da raiva para longe do SNC (disseminação centrífuga)  
396 ao longo das vias neuronais, particularmente através do sistema nervoso  
397 parassimpático, que é responsável pela infecção das glândulas salivares e da  
398 pele.

399 • Nenhuma resposta imune é detectável na maioria dos casos de raiva humana  
400 em 7–10 dias após o início dos sinais clínicos e a imunossupressão não tem  
401 efeito sobre o resultado da raiva.

402 • A inibição da apoptose pode ser uma estratégia do RABV para favorecer sua  
403 progressão pelo sistema nervoso (Rajendra Singha et.al. 2017).

404 Estudos experimentais em gambás listrados usando isolado canadense de  
405 RABV de rua obtido de glândulas salivares de gambá para explorar os eventos que  
406 ocorrem durante o período de incubação mostraram que o RABV está presente no  
407 local da picada ou próximo a ele durante a maior parte do período de incubação

408 (Jackson et al.,2010). A replicação nas fibras musculares pode ser uma etapa  
409 patogenética crítica para o vírus obter acesso ao NS periférico. Normalmente, a  
410 pele e os tecidos subcutâneos são ricos em inervações sensoriais e autonômicas,  
411 que estão envolvidas na infecção devido à picada mais profunda dos vetores, mas  
412 os morcegos geralmente infligem picadas mais superficiais do que os vetores  
413 terrestres, tornando o hospedeiro geralmente inconsciente da picada. Estudos in  
414 vitro mostraram que o RABV de morcego se multiplica eficientemente durante  
415 temperatura corporal menor (34°C) quando comparado ao normal, e tem mais  
416 virulência devido à boa adaptabilidade em células epiteliais e fibroblastos  
417 localizados na derme resulta em mais replicação do RABV na derme localmente (  
418 Rajendra Singha et.al. 2017).

419 Do SNC, o RABV atinge as glândulas salivares por meio dos nervos  
420 cranianos (nervos facial e glossofaríngeo) e então é excretado na saliva, que está  
421 pronto para ser transmitido a um novo hospedeiro. A forma mais comum de  
422 transmissão da raiva (90%) é a mordida de animais infectados como cães e gatos,  
423 devido à sua íntima associação com o ser humano (Baer et al.,1991). Na maioria  
424 das nações do mundo, particularmente na Ásia e na África, as mordeduras caninas  
425 são responsáveis por 85% a 95% dos casos de raiva em humanos (Tang et al.2005;  
426 Fitzpatrick et al.2012). Normalmente, o RABV entra no corpo através de feridas ou  
427 cortes, não através da pele intacta. Assim, a disseminação requer a deposição de  
428 RABV da saliva ou tecido neural infectado em feridas de mordidas, cortes abertos  
429 na pele e membranas mucosas. O risco de infecção por mordida é de 5% a 80%,  
430 aproximadamente 50 vezes mais do que por lambadura ou arranhão, cuja  
431 ocorrência é de 0,1% a 1% (Hemachudha et al.2013). A mortalidade na infecção  
432 por RABV depende da gravidade da infecção, localização da picada e quantidade  
433 suficiente de vírus na saliva (Warrell e Warrell 2004; Hemachudha et ai.2013).  
434 Isolados de RABV de morcegos são mais virulentos quando injetados  
435 superficialmente na epiderme porque o vírus se replica mais rapidamente em  
436 células não neuronais e em temperaturas mais baixas do que os RABVs de cães.  
437 A infecção percutânea provavelmente ocorre durante contato despercebido com a  
438 pele e mordidas e arranhões superficiais. Nos últimos 50 anos, poucas exposições  
439 sem mordida foram documentadas em humanos embora o número de casos de  
440 raiva não transmitida por mordida de animal é menor (Dietzschold e Koprowski  
441 2004). A exposição sem mordida inclui a inalação de RABV em aerossol no sistema



442 do corpo em concentração mais alta, transplantes de órgãos e córnea e  
443 contaminação de feridas abertas, abrasões, membranas mucosas com saliva  
444 carregada de antígeno da raiva ou com material infeccioso, como tecido cerebral  
445 de um animal raivoso. A transmissão de doenças por meio de transplante de  
446 órgãos, especialmente transplante de córnea, foi relatada em pacientes alemães  
447 em 2005 (Helenbrand et al.2005). Assim, foi sugerido que os doadores,  
448 principalmente aqueles com sinais nervosos, deveriam ser testados para raiva  
449 (Dietzschold e Koprowski 2005). A exposição a vacinas durante a vacinação de  
450 animais pode apresentar risco potencial quando as vacinas contêm vírus vivos  
451 atenuados. A profilaxia pré e pós-exposição é necessária para lidar com essas  
452 condições. O manuseio de carcaças infectadas com raiva em frigoríficos, açougues  
453 e matadouros, incluindo veterinários, estão em risco. Durante a fase de incubação,  
454 o RABV permanece estritamente na condição intraneuronal. Ainda não se sabe,  
455 durante a fase de incubação da raiva, se doadores de sangue aparentemente  
456 saudáveis podem transmitir a doença aos receptores. Assim, após o PEP contra a  
457 raiva em humanos, a doação de sangue e órgãos não é permitida por um ano. O  
458 vírus da raiva pode ser excretado do leite da mulher, e há suspeita de um caso de  
459 transmissão de raiva de mãe para filho através da amamentação. A transmissão  
460 transplacentária foi relatada em animais, mas ainda não foi documentada em  
461 humanos. Além disso, muitas mulheres grávidas com encefalite devido à infecção  
462 por raiva deram à luz bebês saudáveis (Rajendra Singha et.al. 2017).

### 463 **2.3. Epidemiologia**

464 A raiva não faz distinção de sexo ou idade. Ocorre em todos os continentes,  
465 exceto Antártida e Oceania, sendo frequente relatado em países da África e Ásia  
466 (FUNASA, 2002). O Brasil é considerado uma área endêmica, pois infelizmente,  
467 se faz presente em todas as regiões (KIMURA, 2006). Há duas formas de  
468 manifestação epidemiológica da raiva e se distinguem-se pela área em que foi  
469 relatada, sendo a raiva urbana, disseminada, principalmente pelos cães e gatos e  
470 a raiva silvestre, onde tem como reservatório animais carnívoros e selvagens, como  
471 raposas e lobos (CORRÊA & CORRÊA, 1991; LIMA, 2014). A manifestação da  
472 raiva furiosa no cão também faz com que antes dele vir a óbito, dissemine a doença  
473 através de mordidas em uma grande quantidade de animais (MS, 2019; PRADO,  
474 2009). Com o animal infectado a salivação é intensa, disseminando saliva pelas

475 suas patas, isso permite que arranhaduras sejam fontes de infecção,  
476 principalmente vindas de felinos, que se defendem através das garras. Não há  
477 relatos onde tenha a infecção do vírus em pele intacta, porém, em mucosas integras  
478 sim (CORRÊA & CORRÊA, 1991). De acordo com a definição da Organização  
479 Mundial da Saúde (OMS), um país que não tenha registro de casos de raiva  
480 humana ou animal adquiridos localmente dentro de um período de dois anos devido  
481 a regulamentos de vigilância e importação pode reivindicar o status de livre de raiva.  
482 Mas a suscetibilidade à reintrodução de países vizinhos existe. Qualquer país que  
483 mantenha o status de livre de raiva exige monitoramento contínuo estrito,  
484 quarentena de animais importados e regulamentos para evitar a entrada de vírus,  
485 principalmente com a importação ou introdução de animais infectados (Castrodale  
486 et al.2008). É necessária uma lista oficial atualizada para que um país seja livre de  
487 raiva.

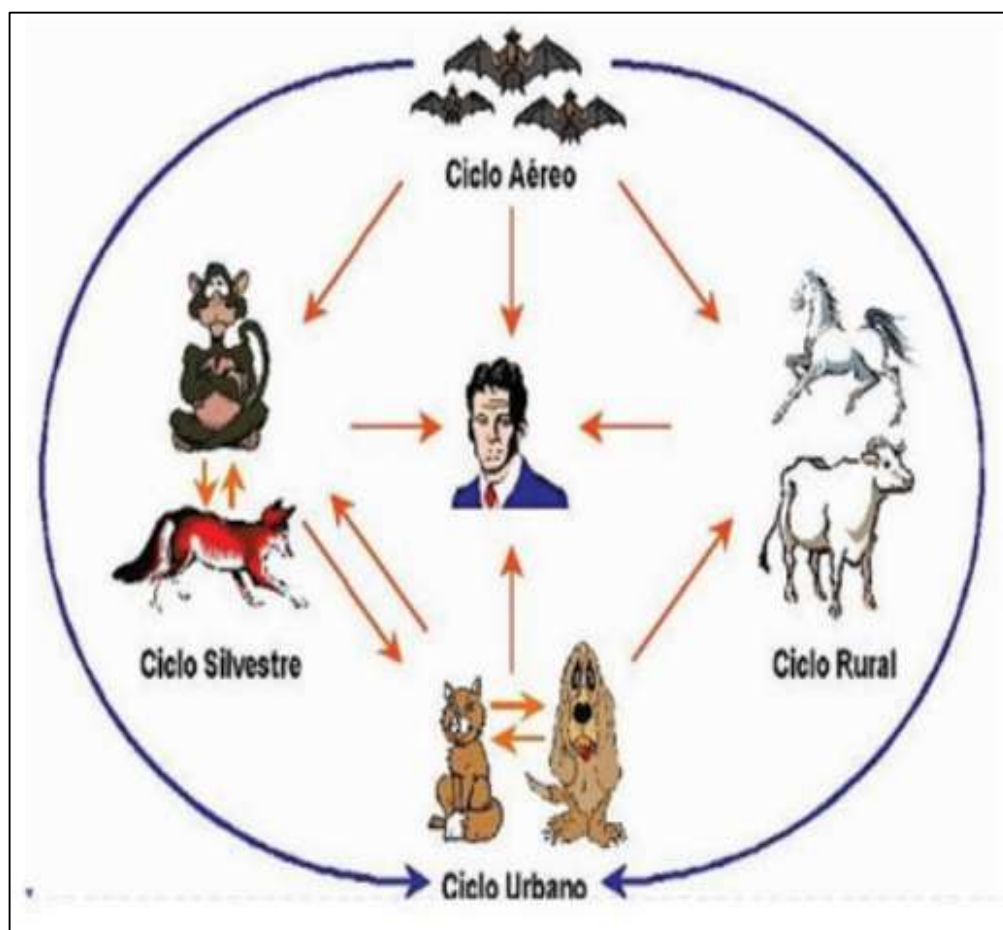
488 A disseminação da doença de áreas vizinhas infectadas para áreas livres de  
489 raiva foi relatada na região fronteira da Coreia do Sul e na Ilha Flores da  
490 Indonésia. Portanto, é necessário dar atenção especial à raiva como uma  
491 importante doença emergente e reemergente, mesmo em países livres da doença  
492 (Kim et al.2005).

493 O aumento do número de morcegos hematófagos nas Américas está  
494 diretamente associado ao risco de surtos de doenças em humanos e animais A  
495 transmissão da raiva por picadas de morcegos hematófagos foi relatada em vários  
496 estados dos Estados Unidos da América (EUA), bem como no Chile, Venezuela,  
497 México, Peru, Colômbia e outros países do Novo Mundo. A raiva circula com dois  
498 ciclos epidemiológicos, que se inter-relacionam, ou seja, ciclo urbano e silvestre,  
499 tendo principalmente cães de estimação, gatos e mamíferos silvestres como  
500 raposa, guaxinim, chacal, lobo, texugo, mangusto e morcegos, etc., como  
501 vetores/reservatórios. O segundo grupo mais importante são os animais  
502 domésticos, como bovinos, ovinos e caprinos, camelos, burros e gatos selvagens.  
503 A raiva equina é uma doença relativamente incomum, mas ainda é invariavelmente  
504 fatal e muitas vezes tem um potencial significativo de exposição humana Na maioria  
505 dos casos de raiva em cavalos, gambás raivosos são os culpados, mas raposas,  
506 guaxinins, morcegos e cães e gatos não imunizados também podem transmitir a  
507 doença (Rajendra Singha et.al 2017).

508 Suas formas epidemiológicas obedecem a uma divisão didática, sendo que  
509 as mais conhecidas são a raiva urbana e a raiva rural. Do SNC, o RABV atinge as  
510 glândulas salivares por meio dos nervos cranianos (nervos facial e glossofaríngeo)  
511 e então é excretado na saliva, que está pronto para ser transmitido a um novo  
512 hospedeiro. A forma mais comum de transmissão da raiva (90%) é a mordida de  
513 animais infectados como cães e gatos, devido à sua íntima associação com o ser  
514 humano (Baer 1991). No Brasil a raiva urbana se apresenta principalmente na  
515 população canina; porém, outros animais domésticos também são infectados. A  
516 raiva rural é mantida no campo pelo morcego hematófago (*Desmodus rotundus*),  
517 transmitindo o vírus para diferentes espécies de animais domésticos, bovinos,  
518 equinos, caprinos, etc. O ciclo silvestre é representado pela raiva nas espécies de  
519 mamíferos, principalmente nos canídeos silvestres. No Brasil, mediante estudos se  
520 propôs um ciclo epidemiológico da raiva onde tem estreita relação (Ministério da  
521 saúde 2008).

522 Figura 2. Ciclos epidemiológicos da raiva

523 Fonte: Instituto Pasteur (2008)



524

525

526

Figura 3. Casos de Raiva Humana no Brasil (período 2010-2018)

527

Fonte: (SVS et al., 2019)

| Año  | Lugar              | Casos humanos | Variante Antigénica | Animal agresor |
|------|--------------------|---------------|---------------------|----------------|
| 2010 | Ceara              | 1             | V2                  | Perro          |
| 2010 | Ceara              | 1             | V titi              | Primate        |
| 2010 | Rio Grande Norte   | 1             | V3                  | Murciélago     |
| 2011 | Maranhão           | 1             | V2                  | Perro          |
| 2011 | Maranhão           | 1             | V2                  | Gato           |
| 2012 | Ceara              | 1             | V titi              | Primate        |
| 2012 | Maranhão           | 2             | V2                  | Perro          |
| 2012 | Minas Gerais       | 1             | V3                  | Murciélago     |
| 2012 | Mato Groso         | 1             | ---                 | ---            |
| 2013 | Maranhão           | 2             | V2                  | Perro          |
| 2013 | Maranhão           | 1             | V titi              | Primate        |
| 2013 | Piauí              | 1             | V2                  | Perro          |
| 2013 | Piauí              | 1             | V titi              | Primate        |
| 2015 | Mato Grosso do Sul | 1             | V1                  | Perro          |
| 2015 | Paraíba            | 1             | V3                  | Gato           |
| 2016 | Ceara              | 1             | V3                  | Murciélago     |
| 2016 | Roraima            | 1             | V3                  | Gato           |
| 2017 | Amazonas           | 3             | V3                  | Murciélago     |
| 2017 | Bahia              | 1             | V3                  | Murciélago     |
| 2017 | Pernambuco         | 1             | V3                  | Gato           |
| 2017 | Tocantins          | 1             | V3                  | Perro          |
| 2018 | Para               | 10            | V3                  | Murciélago     |
| 2018 | São Paulo          | 1             | ---                 | Murciélago     |

528

## 529 2.4. Sintomatologia

### 530 2.4.1. Raiva em Humanos

531 Período de incubação: 10 dias até 4 a 6 anos (assintomático). Com os  
532 seguintes sinais clínicos:

533 1) Alterações de comportamento, angústia, cefaleia, pequena elevação de  
534 temperatura, mal-estar e alterações sensoriais imprevistas no local da  
535 mordedura.

536 2) Excitação, sensibilidade à luz e ao som, dilatação das pupilas, aumento da  
537 salivação.

538 3) Espasmos nos músculos da deglutição, bebida recusada por contrações  
539 musculares espasmódicas laringofaríngeas (hidrofobia).

- 540 4) Espasmos dos músculos respiratórios, convulsões generalizadas.
- 541 5) A fase de excitação pode ser predominante até a morte ou ser substituída por  
542 uma fase de paralisia generalizada (quando o morcego e o transmissor).
- 543 6) Duração da doença 2-6 dias e morte, que é atribuída à falência das funções  
544 vegetativas centrais básicas devido a miocardite rábica concomitante.

#### 545 2.4.2. Raiva Canina

546 Período de incubação :15 dias - 2 meses. Com os seguintes sintomas:

- 547 1) Fase prodrômica :mudança de comportamento, escondem-se em locais  
548 escuros, agitação inusitada.
- 549 2) Após 1 a 3 dias excitação, agressivo, morde objetos, outros animais, o homem,  
550 seu proprietário, si mesmo
- 551 3) A salivação abundante, incapaz de deglutir sua saliva, paralisia dos músculos  
552 da deglutição
- 553 4) Alteração do latido, se torna rouco ou bitonal.
- 554 5) Propensão de abandonar suas casas e percorrer grandes distâncias, atacando  
555 outros animais, disseminando a raiva.
- 556 6) Fase final, convulsões generalizadas, incoordenação motora, paralisia do  
557 tronco e dos membros.A forma muda :predomínio de sintomas do tipo  
558 paralítico, fase de excitação curta ou imperceptível. A paralisia começa pela  
559 musculatura da cabeça e do pescoço; apresenta dificuldade de deglutição  
560 “engasgo”, paralisia, morte

#### 561 2.4.3. Raiva Felina

562 Sintomatologia semelhante à raiva canina segundo o Ministerio da Saude,  
563 2008.

### 564 2.5. Diagnóstico

565 O vírus da raiva explora vários mecanismos para escapar das respostas  
566 imunes do hospedeiro. Sendo uma importante zoonose, o diagnóstico preciso e  
567 rápido é importante para o tratamento precoce e medidas eficazes de prevenção e  
568 controle.

#### 569 2.5.1. Com base nos sinais clínicos

570 Os sintomas prodrômicos da raiva em humanos incluem coceira, dor ou  
571 parestesia no local da picada e distúrbios gastrointestinais.

572 A raiva furiosa é caracterizada por irritabilidade, agitação, hiperestesia,  
573 distúrbios autonômicos com sintomas patognomônicos de hidrofobia, aerofobia e  
574 paralisia flácida. Em 75% dos cães, os primeiros sinais (duração de 2 a 5 dias)  
575 progridem para formas paralíticas ou mudas. Tanto a paralisia quanto a mortalidade  
576 ocorrem em ambas as formas clínicas 4 a 8 dias após o aparecimento dos sinais  
577 clínicos. Com base em alguns sinais clínicos típicos em cães e outras espécies. A  
578 doença deve ser diferenciada de cinomose, encefalite canina, equina e bovina,  
579 encefalopatia hepática, deficiência de tiamina (gatos), intoxicação por chumbo e  
580 compostos organoclorados, ácido benzóico, intoxicação por estricnina, pseudo-  
581 raiva, encefalopatia espongiiforme e listeriose. A raiva adquirida por morcegos pode  
582 apresentar manifestações clínicas diferentes da raiva adquirida por cães. Esses  
583 achados podem ajudar a melhorar o diagnóstico precoce da raiva (Rajendra Singha  
584 et.al 2017).

#### 585 2.5.2. Amostras clínicas

586 Amostras clínicas como LCR, saliva, swabs da mucosa nasal, olho e  
587 garganta, esfregaços de impressão do globo ocular e da córnea, biópsias da pele  
588 facial e da nuca e dos tecidos do cérebro (tronco cerebral, cerebelo e hipocampo)  
589 nos animais mortos (Warrell e Warrell, 2004). Um teste intra-vitam é o primeiro teste  
590 de diagnóstico indicado para a raiva, aplicável a indivíduos mortos ou vivos. O teste  
591 da córnea é um novo método para o diagnóstico intravitam da raiva. As amostras  
592 para diagnóstico devem ser transportadas com glicerol ou solução salina a baixa  
593 temperatura (Shankar2009). As biópsias de pele são materiais úteis para o  
594 diagnóstico ante-mortem e post-mortem da raiva em humanos (Blenden et al.1986)  
595 e animais (Blenden et al.1983). O antígeno viral foi identificado nos nervos  
596 periféricos ao redor dos folículos pilosos, e a taxa de diagnóstico positivo aumentou  
597 à medida que a infecção progride (Blenden et al1986). Os pelos táteis (complexo  
598 folículo-sinusal) na pele do focinho de cães podem ser utilizados como material  
599 alternativo para o diagnóstico post mortem da raiva. O antígeno RABV foi detectado  
600 na bainha radicular externa no seio anelar, que foi sobreposto com a coloração de  
601 marcadores de células de Merkel, como citoqueratina 20 e CAM5.2. As células de  
602 Merkel são alvos do RABV em cães raivosos (Shimatsu et al.2016).

### 603 2.5.3. Imagens por ressonância magnética (MRI)

604           Imagens ponderadas por difusão, imagens por tensor de difusão e  
605 biomarcadores estão em uso recentemente.

606           Os métodos tradicionais de coloração rápida de Seller e histopatológico (HP)  
607 ainda estão em uso; entretanto, falham em detectar casos positivos de raiva na  
608 ausência de corpos de Negri.

### 609 2.5.4. Isolamento do vírus da raiva em camundongos

610           Isolamento do vírus da raiva em camundongos (camundongos recém-  
611 nascidos com 3-4 semanas de idade ou 2 dias de idade) ou em linhagens celulares  
612 como neurobrastoma de camundongo (Neuro2a/CCL 131), rim de hamster bebê  
613 (BHK) 21/C13, Vero células e células de McCoy são os métodos mais confiáveis.

### 614 2.5.5. O teste de anticorpo de fluorescência direta (dFAT)

615           É o teste mais amplamente recomendado pela OIE e pela OMS para o  
616 diagnóstico de raiva. É o teste padrão-ouro para diagnóstico de antígeno em tecidos  
617 cerebrais frescos de cães.

### 618 2.5.6. Testes baseados em ácido nucleico e microarray de DNA

619           Também estão em uso segundo Rajendra Singha et.al, 2017.

## 620 **2.6. Prevenção e Controle**

- 621       • -E preciso uma vigilância responsável, diagnóstico preciso e oportuno
- 622       • Vacinação pré-exposição de cães e gatos, eliminação de animais de rua ..
- 623       • A imunização preventiva é recomendada pela Organização Mundial da  
624 Saúde (OMS) para todas as equipes envolvidas no manuseio de materiais  
625 infectados ou suspeitos.
- 626       • Três injeções estão incluídas no protocolo de imunização nos dias 0, 7 e 28.  
627 A vacinação de reforço é recomendada a cada ano.
- 628       • Na Europa, cepas de vírus da raiva como SAG 2, SAD Bern e SAD B19  
629 foram usadas para imunização oral em animais selvagens para programas  
630 de controle da raiva.
- 631       • Gerenciamento pós-exposição: quarentena estrita de animais por 6 meses  
632 expostos a um animal com raiva confirmada ou suspeito.

- 633 • Eutanásia dos animais que estão desenvolvendo sinais clínicos de raiva e a  
634 cabeça deve ser enviada para testes.
- 635 • A profilaxia pós-exposição (PEP) é acompanhada por injeção de  
636 imunoglobulina antirrábica de origem humana ou equina.
- 637 • Vigilância laboratorial em animais selvagens e domésticos
- 638 • Campanhas de conscientização através de meios de comunicação de massa  
639 e workshops.
- 640 • Colaboração entre os setores médico e veterinário é necessária para o  
641 controle eficaz da doença (Rajendra Singha et.al 2017).

### 642 **3. OBJETIVOS**

#### 643 **3.1. Objetivo geral**

644 Avaliar a titulação de anticorpos neutralizantes frente a diferentes protocolos  
645 de primovacinação antirrábica em cães.

#### 646 **3.2. Objetivos específicos**

- 647 • Avaliar títulos de anticorpos neutralizantes antirrábicos em cães em diversos  
648 protocolos após a primeira dose de vacina.
- 649 • Comparar diferentes protocolos de vacinação antirrábica mediante os títulos  
650 de anticorpos neutralizantes obtidos.
- 651 • Comparar a titulação de amostras de soro de cães primovacinados, em  
652 relação ao estado geral e ao porte do cão.
- 653 • Elaborar um protocolo adequado de doses de vacina antirrábica na  
654 primovacinação capaz de induzir uma boa imunidade.

### 655 **4. MATERIAL E MÉTODOS**

656 O projeto foi desenvolvido na Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
657 FAMEZ-UFMS.

#### 658 **4.1. Aspectos éticos e legais**

659 Para que fosse realizada a colheita de material biológico de qualquer animal,  
660 o projeto foi submetido ao Comitê De Ética Para Uso De Animais (CEUA), e  
661 aprovado com o número 1.136/2020 da Universidade Federal De Mato Grosso Do  
662 Sul-UFMS.



663 O projeto foi submetido na SESAU para obter “Autorização para realização  
664 de pesquisa e projeto de extensão na Secretaria Municipal de Saúde de Grande –  
665 MS” (Anexo 1).

666 Posteriormente foi enviada uma carta solicitando autorização a  
667 Coordenadoria do Centro de Controle de Zoonoses, para a obtenção das vacinas  
668 e atuação no momento das adoções dos cães com a finalidade de conseguir  
669 candidatos ao projeto (Anexo 2).

670 O proprietário de cada participante assinou um Termo de consentimento, e  
671 preencheu um questionário sobre manejo, hábitos e ambiente de cada indivíduo,  
672 onde também foram anotados dados referentes aos elementos epidemiológicos e  
673 exame clínico (Anexo 3).

674 No Instituto Pasteur foi realizado um acordo institucional com um Profissional  
675 responsável por lado sendo um grupo, tanto da parte do Instituto Pasteur, e outro  
676 da parte da FAMEZ- UFMS (Anexo 4).

## 677 **4.2. Delineamento do estudo**

678 As características principais procuradas em todos os grupos foi idade e não  
679 terem recebido vacinação antirrábica, foram selecionados cães a partir de 4 meses  
680 de idade e sem histórico de vacinação antirrábica, independente de raça, tamanho  
681 e sexo, porém essas características também foram tabuladas e avaliadas.

682 Por motivo da pandemia de Covid-19 todas as medidas de proteção como  
683 uso de máscara e álcool gel foram utilizadas nas visitas domiciliares. Todos os  
684 animais participantes foram submetidos aos procedimentos do projeto nos  
685 domicílios particulares.

### 686 **4.2.1. Seleção de candidatos**

687 O principal critério de inclusão foi o cão estar ao redor ou maior dos 4 meses  
688 de idade e nunca ter recebido vacina antirrábica, independentemente de raça e  
689 sexo. Cães acima de 4 meses de vida tem níveis muito baixos de anticorpos de  
690 origem materna que não podem neutralizar uma vacina (WILSON et al., 2014;  
691 CADIER, 2015; FORD et al., 2017; NOVA et al., 2018; RUBIO et al., 2018)

692 O estudo constou de 3 grupos, cada um com 10 cães, Foi coletada amostra  
693 de sangue de todos os indivíduos, de todos os grupos, prévio a primeira vacina,  
694 tornando-se todos o grupo controle.

695 O método escolhido para a formação dos grupos foi de áreas geográficas  
696 distantes aproximadamente 20 km uma da outra e proprietários que aceitaram um  
697 período experimental de 6 meses.

#### 698 4.2.2. Período de realização, total animais, total amostras

699 – Período: Março 2021-Outubro 2021

700 – Total número de animais:32 cães

701 – Total número de amostras: 124

#### 702 4.2.3. Protocolos de vacinação contra a raiva

703 • Protocolo 1: Dia 0, coleta de amostra sanguínea e primeira vacina, seguida  
704 de nova coleta de amostra nos dias 30 e 180. (Secretaria do estado de  
705 saúde, CAMPANHA ESTADUAL DE VACINAÇÃO ANTIRRÁBICA ANIMAL  
706 – 2021) sugere uma vacina por ano.

707 • Protocolo 2: Dia 0, coleta de amostra e primeira vacina, nova coleta de  
708 amostra e reforço de vacina no dia 30, e somente coleta de amostra nos dias  
709 60 e 180. Protocolo sugerido pelo Instituto Pasteur, que indica a  
710 primovacinação a partir dos três meses de idade e uma revacinação aos 30  
711 -45 dias e reforço no seguinte ano.

712 • Protocolo 3: Dia 0, coleta de amostra e primeira vacina, coleta de amostra e  
713 reforço vacinal no dia 7, coleta de amostra e reforço de vacina no dia 30, e  
714 somente coleta de amostra nos dias 60 e 180 (Protocolo sugerido por caso  
715 de picada de morcego a um cachorro em Paraná, e a doença pode evoluir  
716 aos 10 dias).

#### 717 4.2.4. Formação de grupos

718 Formação de grupos de cães para os protocolos de vacinação 1,2 e 3 com  
719 características individuais de cada indivíduo, apresentado na Tabela 1 a  
720 continuação:

721

Tabela 1. Formação de grupos de cães para os protocolos

| N° Protocolo | N° | Número individuo | Raça       | Sexo  | Castrado | Idade    | Peso (Kg) | EPC       |
|--------------|----|------------------|------------|-------|----------|----------|-----------|-----------|
| Protocolo 1  | 1  | 17               | SRD        | Macho | Não      | 2 anos   | 10        | Médio     |
|              | 2  | 18               | SRD        | Fêmea | Não      | 1 ano    | 8         | Médio     |
|              | 3  | 19               | SRD        | Fêmea | Não      | 2 anos   | 10        | Médio     |
|              | 4  | 20               | SRD        | Fêmea | Não      | 1 ano    | 7         | Médio     |
|              | 5  | 21               | SRD        | Fêmea | Não      | 5 anos   | 7         | Médio     |
|              | 6  | 22               | SRD        | Fêmea | Não      | 1,5 anos | 6         | Pequeno   |
|              | 7  | 23               | SRD        | Fêmea | Não      | 1 ano    | 5         | Pequeno   |
|              | 8  | 24               | SRD        | Fêmea | Não      | 1 ano    | 5         | Pequeno   |
|              | 9  | 25               | SRD        | Fêmea | Não      | 4 meses  | 3         | Pequeno   |
|              | 10 | 32               | Maltes     | Fêmea | Sim      | 8 anos   | 3,5       | Pequeno   |
| Protocolo 2  | 1  | 16               | SRD        | Macho | Não      | 5 mês    | 10        | Médio     |
|              | 2  | 15               | LuluPom    | Macho | Não      | 2 anos   | 2,5       | Pequeno   |
|              | 3  | 14               | LuluPom    | Macho | Não      | 4 anos   | 3         | Pequeno   |
|              | 4  | 26               | LuluPom    | Fêmea | Não      | 2 anos   | 4         | Pequeno   |
|              | 5  | 27               | York Shire | Macho | Não      | 8 anos   | 2         | Pequeno   |
|              | 6  | 29               | Maltes     | Fêmea | Não      | 9 anos   | 3         | Pequeno   |
|              | 7  | 31               | York Shire | Fêmea | Não      | 7 anos   | 3,5       | Pequeno   |
|              | 8  | 30               | Maltes     | Fêmea | Não      | 9 mês    | 1,8       | Miniatura |
|              | 9  | 13               | LuluPom    | Fêmea | Não      | 3 anos   | 2,5       | Pequeno   |
|              | 10 | 28               | Maltes     | Macho | Não      | 5 anos   | 1,5       | Miniatura |
|              | 11 | 12               | York Shire | Macho | Não      | 7 anos   | 2         | Miniatura |
| Protocolo 3  | 1  | 09               | SRD        | Fêmea | Não      | 3,5 mês  | 6         | Pequeno   |
|              | 2  | 07               | SRD        | Macho | Não      | 7 mês    | 12        | Grande    |
|              | 3  | 11               | York Shire | Fêmea | Não      | 1 ano    | 1,5       | Miniatura |
|              | 4  | 06               | York Shire | Fêmea | Não      | 3 anos   | 3         | Pequeno   |
|              | 5  | 01               | York Shire | Macho | Não      | 9 anos   | 2         | Pequeno   |
|              | 6  | 03               | Shitzu     | Fêmea | Não      | 8 anos   | 2,5       | Pequeno   |
|              | 7  | 04               | Amer.bul   | Macho | Não      | 9 mês    | 25        | Grande    |
|              | 8  | 05               | Amer.bul   | Fêmea | Não      | 6 mês    | 20        | Grande    |
|              | 9  | 02               | York Shire | Fêmea | Sim      | 6 anos   | 5         | Pequeno   |
|              | 10 | 10               | York Shire | Fêmea | Não      | 8 anos   | 2,5       | Pequeno   |
|              | 11 | 08               | York Shire | Fêmea | Não      | 8 anos   | 2,5       | Pequeno   |

## 722 4.2.5. Procedimento da coleta de amostra e vacinação

723 a) Todas as amostras e vacinações foram realizadas nos domicílios, prévio  
724 agendamento. Três pessoas realizaram os procedimentos.

725 b) Coleta de amostra de sangue prévio a vacina Rhabdocell-Tecpar, utilizada  
726 nas campanhas de vacinação realizadas pelo Centro de Controle de  
727 Zoonoses do Município. A administração da vacina obedeceu a  
728 recomendação de 1ml por via subcutânea na região lombo sacra, tomando-  
729 se os cuidados de assepsia no momento da aplicação.

730 c) Os soro foram mantidos em freezer a  $-70^{\circ}\text{C}$ ;  
731 d) Os soros foram encaminhados ao Instituto Pasteur para o processamento  
732 das amostras pelo teste rápido de inibição de focos fluorescentes (RIFFT), a  
733 fim de determinar quantitativamente a titulação de anticorpos antirrábicos,  
734 neutralizantes do vírus da raiva, conforme SMITH et al. (1996) com  
735 modificações (CHAVES et al., 2006), descrito a seguir:

736 • O soro padrão internacional (WHO 2013) contendo 30 UI/ml, foi diluído para  
737 uso a 0,5 UI/ml. As amostras de soro teste e soro padrão internacional foram  
738 diluídas em seis diluições quádruplas seriadas iniciando-se de 1:2,5 em  
739 microplacas de 96 orifícios num volume final de 50 $\mu\text{L}$  usando meio mínimo  
740 essencial de Eagle com sais de Eagle contendo 10% de soro fetal bovino  
741 (MEM-SFB). O volume de 50 $\mu\text{L}$  da suspensão de vírus padrão (Challenge  
742 Vírus Standard – CVS- 132-11A), contendo 100 FFD<sub>50</sub> foi acrescentado ao  
743 soro diluído e as microplacas foram incubadas durante 90 minutos a  $37^{\circ}\text{C}$   
744 em atmosfera de 5% de  $\text{CO}_2$ . Em seguida, foram adicionados 100 $\mu\text{L}$  de  
745 suspensão de células BHK-21 ( $2,5 \times 10^5$  células/ml) e incubadas novamente  
746 por mais 20 horas, a  $37^{\circ}\text{C}$  em atmosfera de 5% de  $\text{CO}_2$ . As células foram  
747 fixadas, em banho de gelo, utilizando acetona 80% a  $-20^{\circ}\text{C}$ . A reação foi  
748 revelada com adição de conjugado antivírus da raiva produzido pelo Instituto  
749 Pasteur (CAPORALE et al., 2009). A leitura foi realizada em microscópio  
750 invertido de fluorescência em aumento de 200 vezes e em cada orifício da  
751 placa foram examinados 18 campos para verificar a presença de focos  
752 fluorescentes. O cálculo dos títulos foi feito utilizando o método de análise  
753 Spearman-Kärber (AUBERT, 1996) por comparação ao soro padrão (Test –  
754 RFFIT). (Dados proporcionados Dra Karin Ferreira, Instituto Pasteur).

#### 755 4.2.6. Análise de dados

756 Se utilizou análise estatística média e desvio padrão intra grupos e entre  
757 grupos.

758 . Os resultados foram analisados pelo teste de Kruskal Wallis, Mann-Whitney  
759 Wilcoxon Test.

#### 760 4.2.7. Limitações da pesquisa

- 761 – Proprietários são evasivos referente a participação do cão no estúdio porque  
762 não gostam das coletas de sangue.
- 763 – Não se tinha muita escolha a hora de conseguir candidatos.
- 764 – Se evito escolher cães de estado de saúde regular, para evitar que em caso  
765 de morte por qualquer circunstância o estudo seja comprometido por  
766 instancias legais.
- 767 – Cães foram vendidos, ou roubados ou mortos, portanto a coleta se viu  
768 comprometida.

## 769 **5. RESULTADOS**

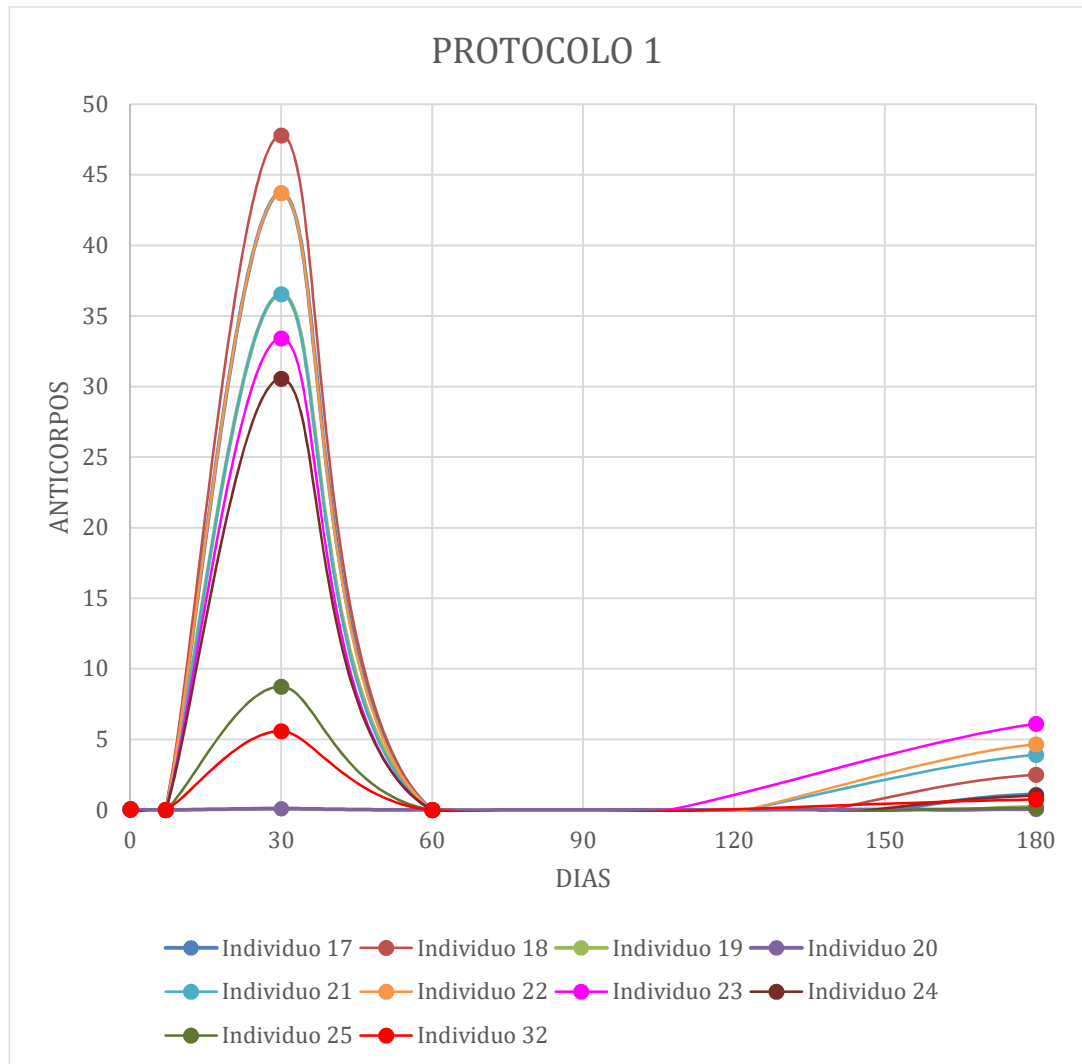
770 Foi realizado o cálculo da média( $\bar{x}$ ), mediana (Me) e desvio padrão (s) dos  
771 resultados obtidos para cada protocolo do presente estudo.

772 No Gráfico 1 se apresentam resultados de anticorpos do protocolo 1, do qual  
773 foram obtidos os seguintes resultados:

- 774 – Para o dia 0:  $\bar{x}$  = 0,0557 UI/ml, Me = 0,06 UI/ml e s = 0,0131
- 775 – Para o dia 30:  $\bar{x}$  = 28,671 UI/ml, Me = 34,985 UI/ml e s = 17,366
- 776 – Para o dia 180:  $\bar{x}$  = 2,051 UI/ml, Me = 1,07 UI/ml e s = 2,1486

777

Gráfico 1. Resultados de anticorpos do Protocolo 1



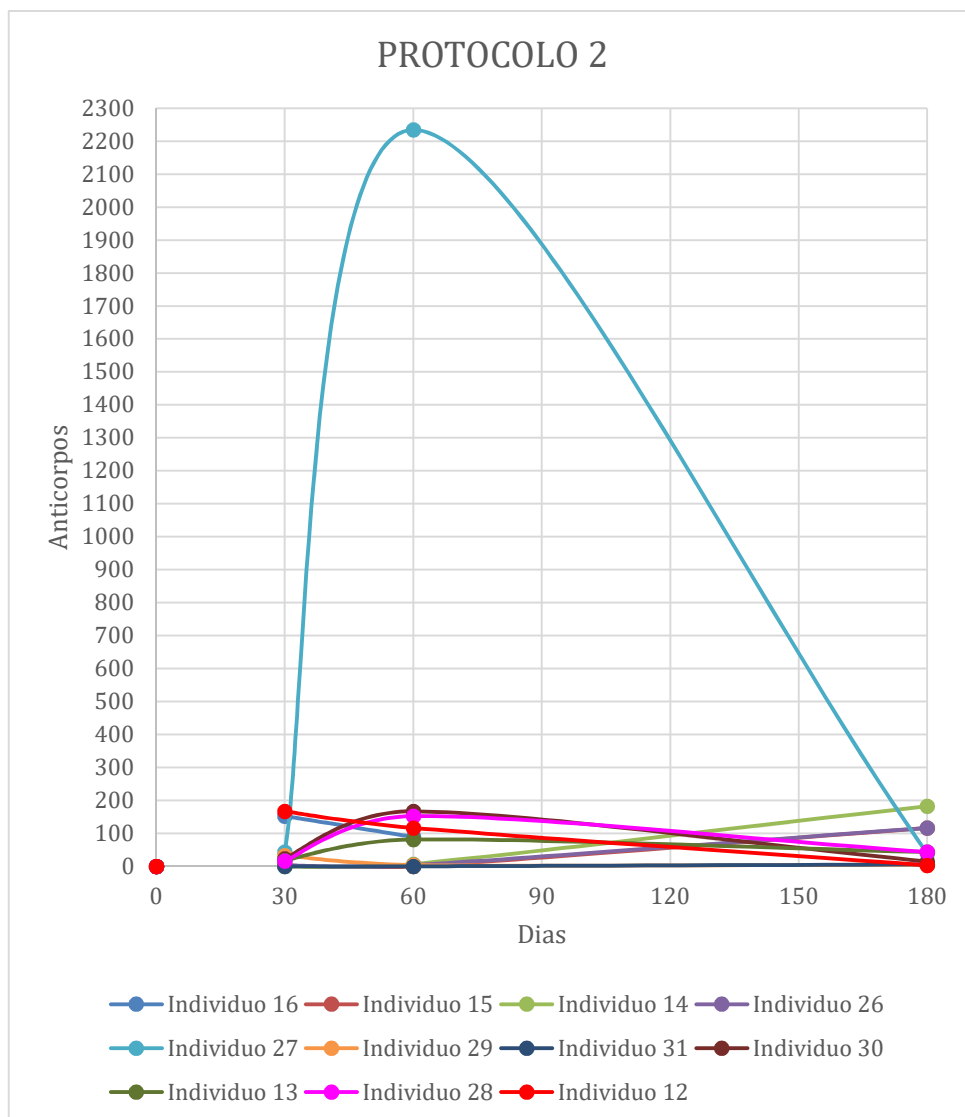
778

779 No Gráfico 2 se apresentam resultados de anticorpos do protocolo 2, do qual  
780 foram obtidos os seguintes resultados:

- 781 – Para o dia 0:  $\bar{x} = 0,0546$  UI/ml, Me = 0,04 UI/ml e s = 0,0357
- 782 – Para o dia 30:  $\bar{x} = 41,969$  UI/ml, Me = 17,87 UI/ml e s = 60,076
- 783 – Para o dia 60:  $\bar{x} = 259,82$  UI/ml, Me = 81,73 UI/ml e s = 657,97
- 784 – Para o dia 180:  $\bar{x} = 52,118$  UI/ml, Me = 39,97 UI/ml e s = 60,457

785

Gráfico 2. Resultados de anticorpos do Protocolo 2



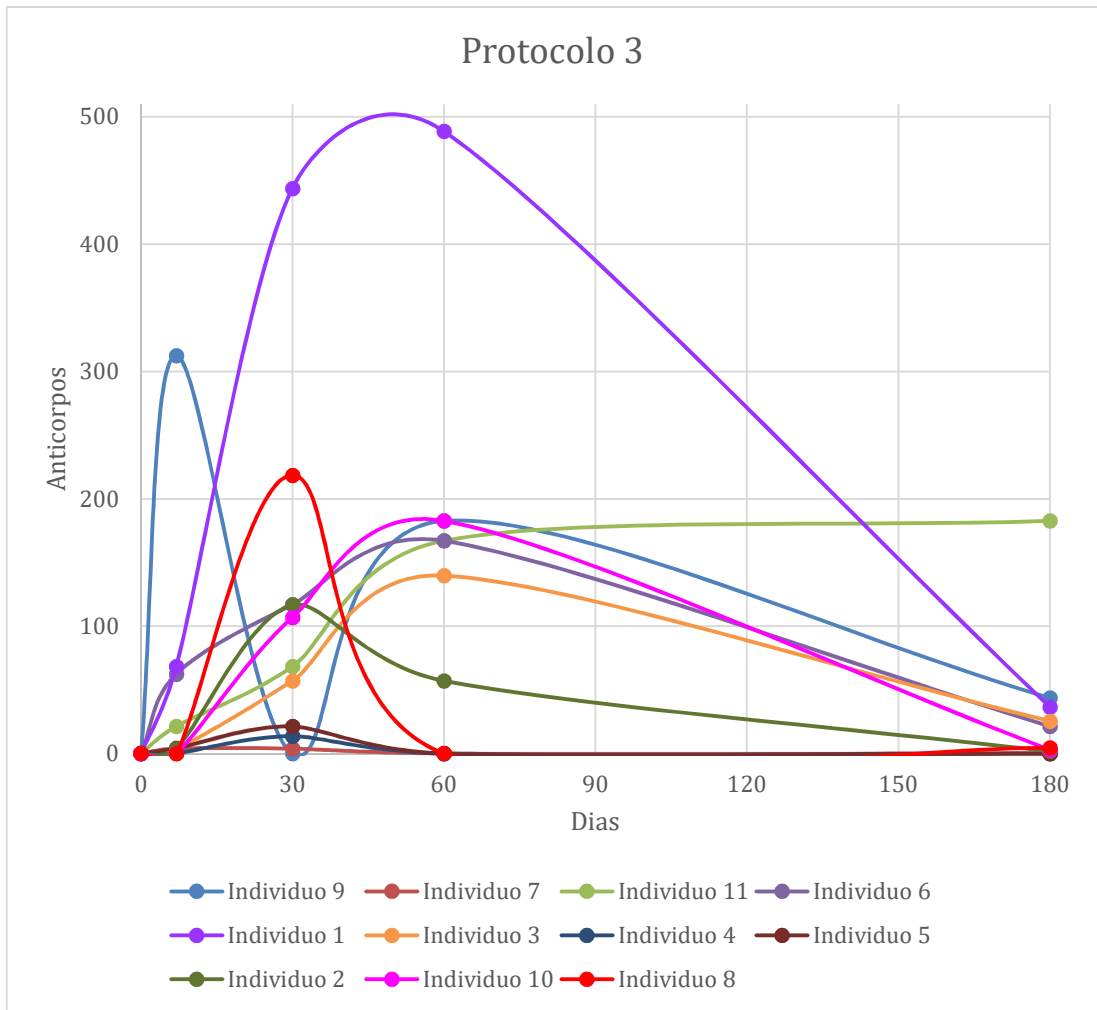
786

787 No Gráfico 3 se apresentam resultados de anticorpos do protocolo 3 do qual  
 788 foram obtidos os seguintes resultados:

- 789 – Para o dia 0:  $\bar{x} = 0,1382$  UI/ml, Me = 0,12 UI/ml e s = 0,0722  
 790 – Para o dia 7:  $\bar{x} = 43,742$  UI/ml, Me = 3,9 UI/ml e s = 92,577  
 791 – Para o dia 30:  $\bar{x} = 106,13$  UI/ml, Me = 68,34 UI/ml e s = 129,69  
 792 – Para o dia 60:  $\bar{x} = 125,96$  UI/ml, Me = 139,75 UI/ml e s = 144,81  
 793 – Para o dia 180:  $\bar{x} = 29,031$  UI/ml, Me = 4,67 UI/ml e s = 53,401

794

Gráfico 3. Resultados de anticorpos do Protocolo 3

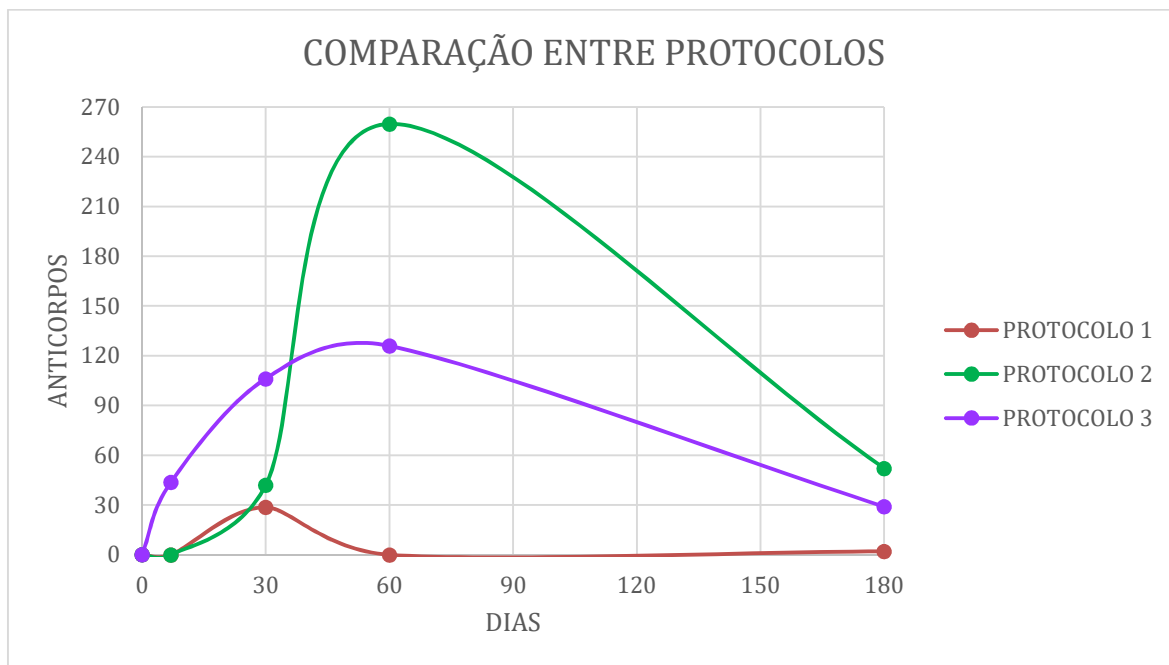


795



796 A comparação das medias gerais para cada protocolo está representado no  
797 Gráfico 4.

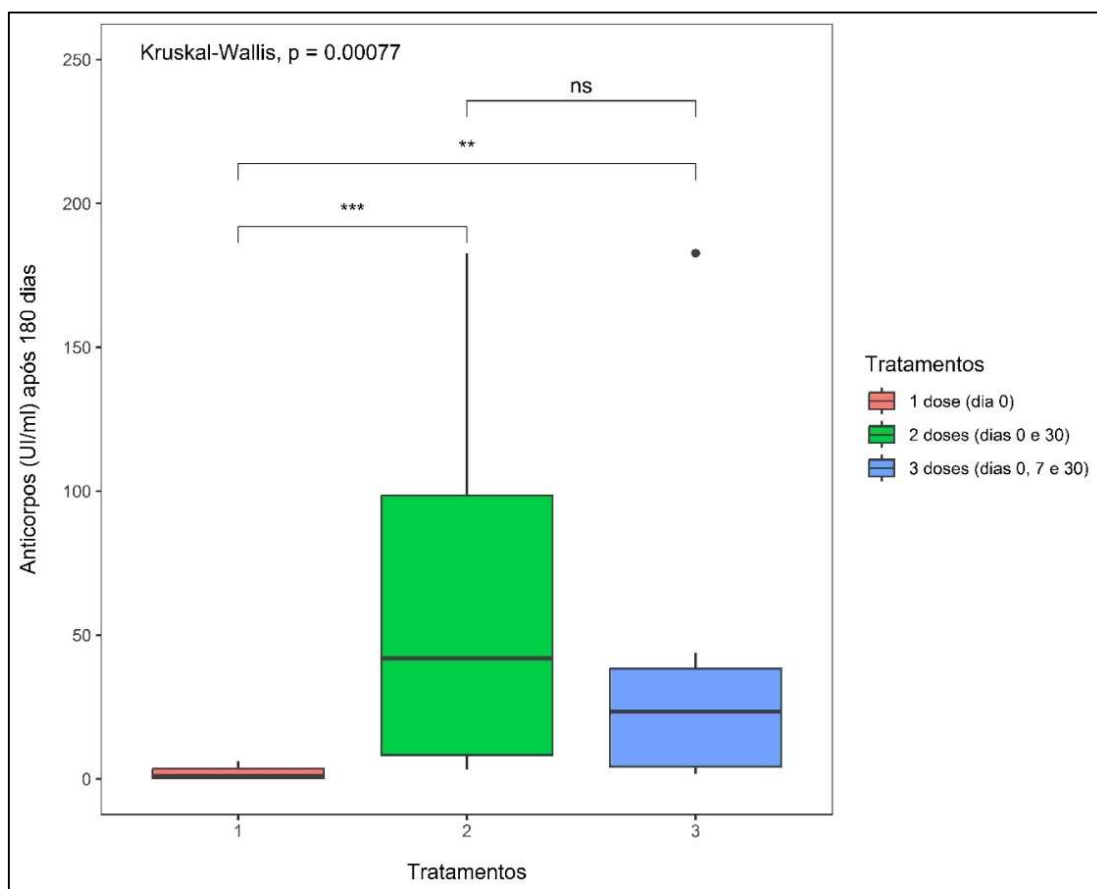
798 Gráfico 4. Comparação entre protocolos de vacinação antirrábica



799

800 No Gráfico 5 se compara a quantidade de anticorpos depois de 180 dias. O  
801 teste Kruskal Wallis forneceu um valor de P muito significativo 0,00077 que significa  
802 que existe diferença entre os grupos, e para saber onde estava essa diferença,  
803 utilizou-se o teste de Mann Whitney. Aparentemente, pode se observar que o grupo  
804 2 tem valores muito mais altos. A diferença entre o grupo 1 e o grupo 2 é grande,  
805 ou seja, o grupo 2 tem maior quantidade de anticorpos que o grupo 1 após 180  
806 dias. Também há diferença entre o grupo 1 e o grupo 3, sendo que o grupo três  
807 tem maior quantidade de anticorpos que o grupo 1 após 180 dias. Entretanto,  
808 quando comparamos o grupo 2 com o grupo 3, não existe diferença significativa. O  
809 grupo 1 é diferente do grupo 2 e do grupo 3.

810 Gráfico 5. Comparação dos níveis de anticorpos neutralizantes contra a raiva nos  
811 três protocolos de vacinação aos 180 dias

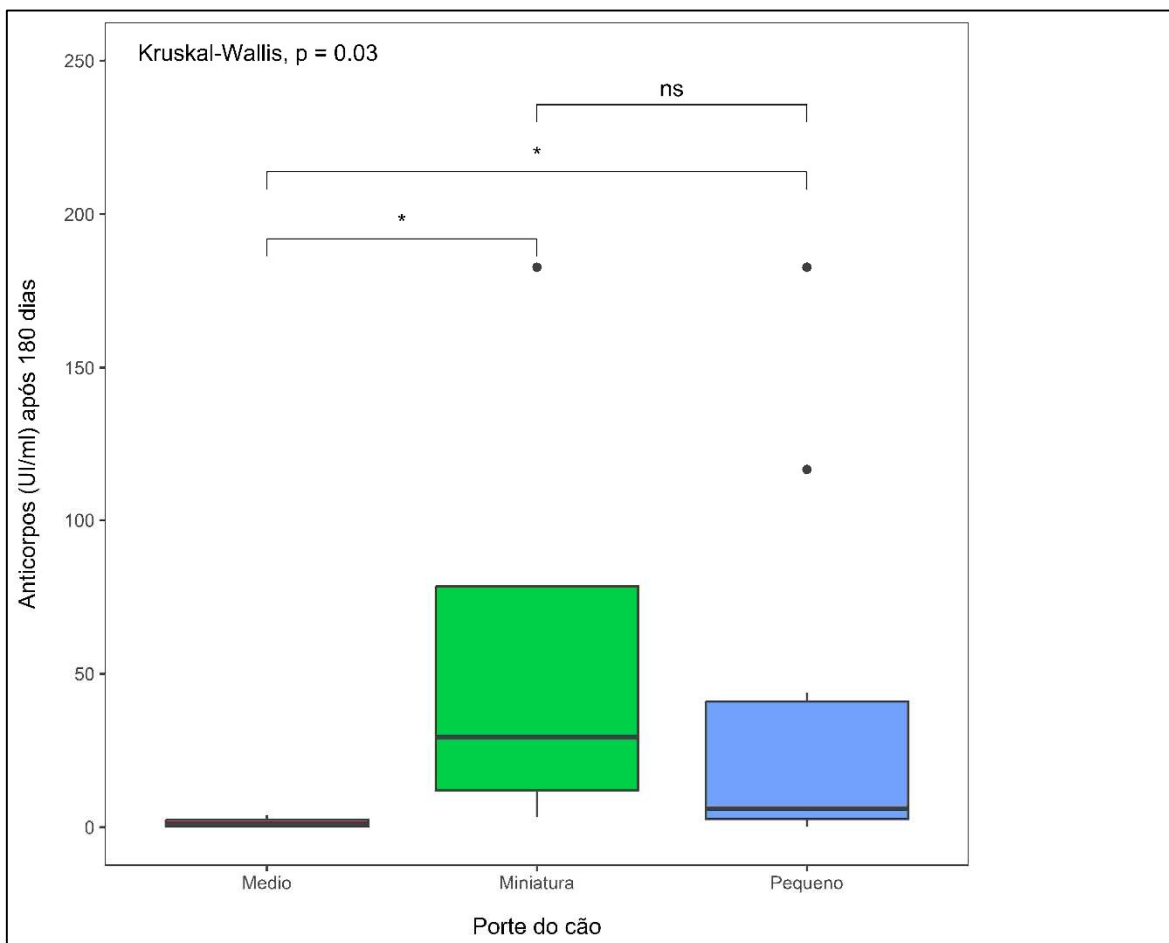


812

813 No Gráfico 6 com relação ao porte do cão médio miniatura e pequeno, se  
814 verifica que a caixa mais alta verde, e de cães miniatura, segue a caixa azul de  
815 cães de pequeno porte e finalmente a caixa roxa de cães de médio porte

816 Para diferenciar de uma caixa e outro se utilizou o teste de Kruskal Wallis e  
817 deu um p significativo de 0,03, mostra a diferença entre os cães de porte médio e  
818 cães de porte miniatura, este último grupo tem maior quantidade de anticorpos,  
819 também os cães de pequeno porte comparado com os cães de médio porte, os de  
820 pequeno porte tem maior quantidade de anticorpos. Entretanto, ao comparar os  
821 cães miniatura com os cães de pequeno porte, não houve diferença significativa.

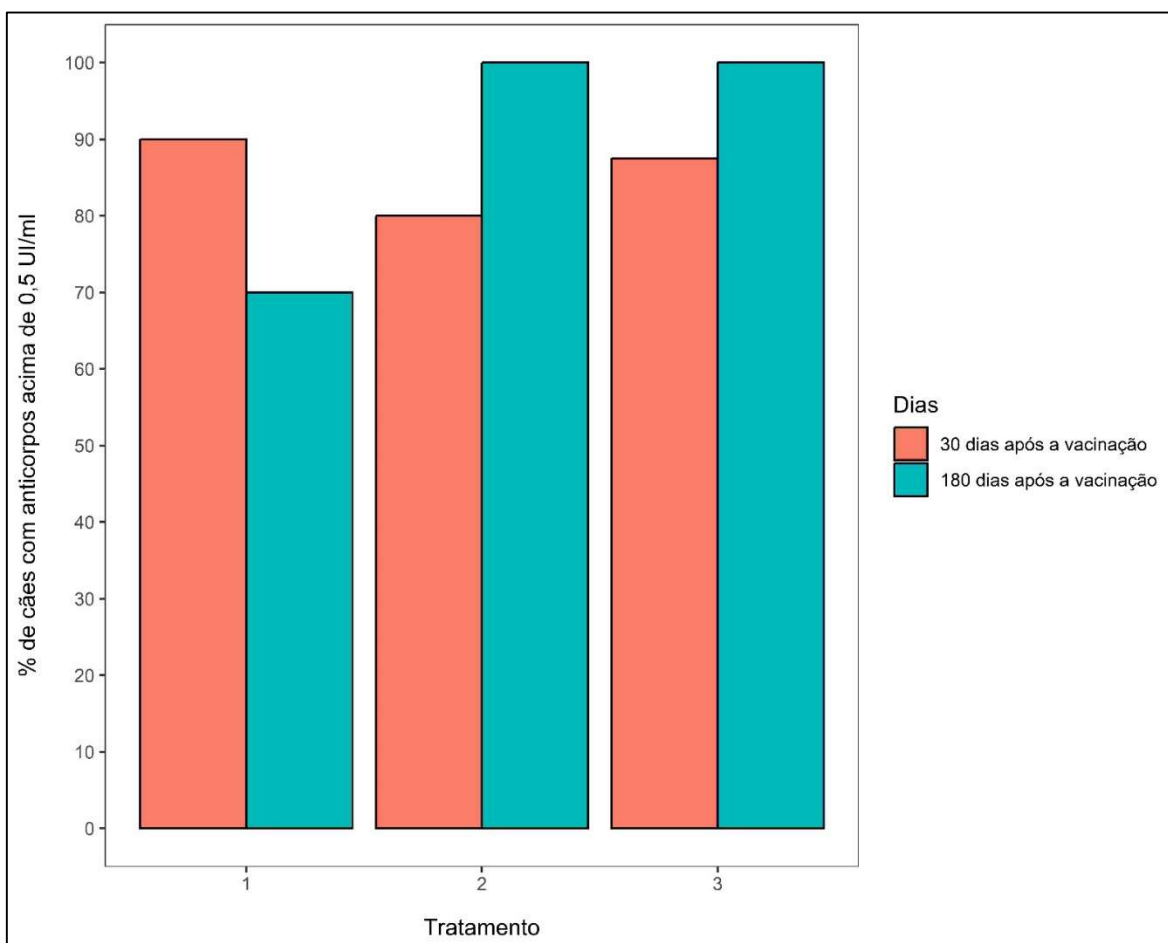
822 Gráfico 6. Titulação de amostras de soro de cães primo vacinados, em relação a  
823 Estimativa do Porte do Cão



824

825 O gráfico 7 representa as porcentagens de cães com títulos de anticorpos  
826 contra a raiva iguais ou maiores que 0,5 UI. No tratamento 1, 90% dos cães  
827 apresentaram níveis de anticorpos maiores de 0,5 UI depois de 30 dias. Entretanto,  
828 aos 180 dias após a vacinação, a quantidade de anticorpos desce para 70%,  
829 enquanto nos tratamentos 2 e 3, 100% dos cães ultrapassaram o valor mínimo de  
830 0,5UI aos 180 dias.

831 Gráfico 7. Comparação entre os tratamentos (protocolos de vacinação) e  
 832 porcentagem de cães com anticorpos acima de 0,5UI/ml



833

## 834 6. DISCUSSÃO

835 No Gráfico 1 observamos a evolução do protocolo1, que inicia com uma  
 836 média abaixo do 0,5 UI/ml devido a que não possuem vacina, evolui no dia 30 com  
 837 uma dispersão pronunciada e uma média de 28,671UI/ml, e depois desce no dia  
 838 60, para retomar a uma média de 2,051UI/ml,

839 Este resultado corrobora o estudo de CLIQUET et al. (2003), que diz que o  
 840 pico de anticorpos neutralizantes do vírus da raiva ocorre geralmente entre 4-6  
 841 semanas após a estimulação antigênica inicial.

842 No Gráfico 2 representando o protocolo 2, o pico de anticorpos se observa  
 843 aos 60 dias com uma média de 259,82/ml e posteriormente os anticorpos caem  
 844 para uma média de 52,118, mais se verifica que só um indivíduo está ocasionando  
 845 essa dispersão de dados, porque em geral o nível de anticorpos se mantem  
 846 estabilizado, já que no dia 30 a média e de 41,969 UI/ml

847 No Gráfico 3 se observa uma marcante dispersão, mais as medias  
848 continuam em aumento em aumento aos 7 dias com média de 43,742UI/ml sobe  
849 para o dia 30 com uma média de 106,13 UI/ml e se mantem até o dia 60 com uma  
850 média de 125,96 UI/ml e cai no dia 180 a uma média de 29,031 UI/ml.

851 No Gráfico 4 comparando as medias dos três protocolos, o Protocolo 2 e  
852 aquele que mantem os anticorpos até o dia 180, seguido pelo protocolo dois

853 No gráfico 5 já com a utilização do teste Kruskal Wallis também se verificou  
854 no dia 180 o grupo 2 apresentou maior quantidade de anticorpos que os grupos 1  
855 e 3, resultado que concorda com (CLIQUET et al., 2003), indicando que a  
856 resposta humoral torna-se significativamente mais fraca em cães primo-vacinados  
857 cinco meses após a vacinação. Os autores também observaram que quanto mais  
858 vezes os cães foram vacinados (número de reforços anuais), como por exemplo os  
859 vacinados duas vezes com um intervalo de 12 meses entre doses, os títulos de  
860 anticorpos foram geralmente mais altos, independentemente da época do teste  
861 650 sorológico (CLIQUET et al., 2003)

862 No Gráfico 6 Em relação ao porte do cão, os cães miniatura e cães de  
863 pequeno porte apresentaram maior quantidade de anticorpos que os cães de porte  
864 médio. Este resultado concorda com o estudo conduzido por WALLACE et al.  
865 (2017) que revelou que o tamanho (porte do cão) também pode afetar a resposta  
866 imune. Cães pequenos tiveram resultados de títulos mais favoráveis, seja por  
867 fatores genéticos ou em relação à dose da vacina antirrábica.

868 No Gráfico 7 Em função da porcentagem a atingirem os protocolos de  
869 vacinação, todos eles atingiram., verificamos que o grupo 2 apresentou maior  
870 quantidade de anticorpos seguido pelo grupo 3 e bem abaixo estaria o grupo 1, que  
871 estaria apenas dentro do aceitável, concordando com (BABBONI 2014),  
872 (PINDURAGE 2017) e (CLIQUET et al 2003) que também observaram que quanto  
873 mais vezes os cães foram vacinados (número de reforços anuais), como por  
874 exemplo os vacinados duas vezes com um intervalo de 12 meses entre doses, os  
875 títulos de anticorpos foram geralmente mais altos, independentemente da época do  
876 teste sorológico (CLIQUET et al., 2003).

## 877 **7. CONCLUSÕES**

878           Nesse estudo, quando avaliada a titulação de anticorpos neutralizantes em  
879 três diferentes protocolos de primo vacinação antirrábica em cães, observa-se que  
880 a utilização de 2 ou 3 doses de vacinas se mostrou mais adequada na primo  
881 vacinação capaz de induzir boa imunidade por atingir maior quantidade de  
882 anticorpos neutralizantes antirrábicos acima de 0,5UI/ml.

## 883 **8. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS**

884           Muitos cães e gatos, principalmente os últimos não possuem nenhuma  
885 vacina antiviral em toda sua vida, de forma que seria útil determinar se a presença  
886 dessas vacinas podem influenciar o nível de anticorpos neutralizantes contra a  
887 raiva, especialmente em gatos..

## 888 **9. IMPACTO ECONOMICO, SOCIAL, TECNOLOGICO E/OU INOVAÇÃO**

889           A raiva é uma enfermidade de suma importância na saúde pública devido a  
890 sua letalidade de aproximadamente 100%. Esta pesquisa demonstrou que uma só  
891 vacina em 12 meses não gera anticorpos neutralizantes contra a raiva nos cães  
892 avaliados, deixando o humano mais exposto. Este estudo mesmo com uma  
893 quantidade de animais limitado demonstrou que o protocolo atual de cobertura  
894 vacinal contra a raiva não é suficiente.

## 895 **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

896 ALBERTINI AA , Ruigrok RW , Blondel D. \_ 2011 . Transcrição e replicação do vírus  
897 da raiva . Adv Vírus Res. 79: 1 – 22 . [Crossref] , [PubMed] , [Web of Science ®],  
898 [Google Scholar]

899 ALMEIDA, M.F.; Aguiar, E.A.C.; Martorelli, L.A.F. et al. Resposta imune humoral de  
900 cães à vacina inativada, de cérebro de camundongos lactentes, utilizada nas  
901 campanhas antirrábicas no Brasil. Rev. Saúde Pública, v .31, n. 5, p. 502-507, 1997.

902 AKAKPO, A.J. et al. Serologic response in dogs after a mass primary antirabies  
903 vaccination (inactivated vaccine) at Pikini Dakar (Senegal). Dakar Med., 38:123-8,  
904 1993

905 Alexander Vargas et.al. Raiva humana no Brasil: estudo descritivo, 2000-2017 \*

- 906 AUBERT, M.F.A. Methods for the calculation of titres. In: Meslin, F.X.; Kaplan, M.M.;  
907 Koprowiski, H. (Eds.). Laboratory techniques in rabies 4.ed. Geneva: WHO, 1996.  
908 Appendix, n.3, p.445-459
- 909 BABBONI, S.D.; Costa, H.F.; Martorelli, L.F.A. et al. Kinetics of rabies antibodies as  
910 a strategy for canine active immunization. Journal of Venomous Animals and Toxins  
911 including Tropical Diseases v. 20, p. 37-40, 2014.
- 912 BAER GM, Abelseth MK , Debbie JG . 1971. Vacinação oral de raposas contra a  
913 raiva . Am J Epidemiologia. 93: 487 – 490.
- 914 BLENDEN DC , Bell JF , Tsao AT , Umoh JU . 1983. Exame de imunofluorescência  
915 da pele de animais infectados pela raiva como meio de detecção precoce do  
916 antígeno do vírus da raiva .
- 917 BLENDEN DC, Creech W, Torres-Anjel MJ . 1986. Uso do exame de  
918 imunofluorescência para detectar antígeno do vírus da raiva na pele de humanos  
919 com encefalite clínica
- 920 BORDIGNON J, Comin F, Ferreira SCP, Caporale GMM, Lima Filho JHC, Zanetti  
921 CR. Calculating rabies vírus neutralizing antibodies titres by flow cytometry. Revista  
922 do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo 44:151-154, 2002.
- 923 BOURHY H. Dautry-Varsat A. et al 2010 Raiva ainda Negligenciada após 125 anos  
924 de vacinação.
- 925 BRIGGS DJ, Smith JS, Muller FL, Schwenke J, Davis RD, Gordon CR, Schweitzer  
926 K, Orciari LA, Yager PA, Rupprecht CE. A comparison of two serological methods  
927 for detecting the immune response after rabies vaccination in dog and cats being  
928 exported to rabies-free areas. Biologicals 26:347-355, 1998.
- 929 CADIER, J. (2015) Actualizaciones en vacunología canina: cómo adaptar el  
930 protocolo vacunal a cada animal La Granja: Revista de Ciencias de la Vida, 22(2):  
931 58-64

- 932 CAPORALE GMM, Silva ACR, Peixoto ZMP, Chaves, LB., Carrieri ML, Vassão RC.  
933 First production of fluorescent anti-ribonucleoproteins conjugate for diagnostic of  
934 rabies in Brazil. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2009, 23:7-13.
- 935 CASTRODALE L, Walker V, Baldwin J, Hofmann J, Hanlon C. \_ 2008. Raiva em  
936 um filhote importado da Índia para os EUA, março de 2007
- 937 CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (   
938 <https://www.cdc.gov/rabies/education/index.html>)
- 939 CHAVES LB, Mazutti, ALC; Caporale, GMM; Scheffer, KC; Silva, ACR. Comparision  
940 of RFFIT performed in lab -tek and in 96-well microtitre plates. *Anais da XVII Rabies*  
941 *in the Americas*, 2006, p.161.
- 942 CLIQUET, F.; Verdier, Y.; Sagné, L. et al. Neutralising antibody titration in 25,000  
943 sera of dogs and cats vaccinated against rabies in France, in the framework of the  
944 new regulations that offer an alternative to quarantine. *Revue Scientifique et*  
945 *Technique International Office of Epizootics* v. 22, n. 3, 857-866, 2003.
- 946 CLIQUET F, McElhinney LM, Servat A, Boucher JM, Lowings JP, Goddard  
947 Mansfield KL, Fooks AR. Development of a qualitative indirect ELISA for the  
948 measurement of rabies virus-specific antibodies from vaccinated dogs and cats.  
949 *Journal Virology Methods* 117:1-8, 2004.
- 950 COLEMAN, P.G.; Dye, C. Immunization coverage required to prevent outbreaks of  
951 dog rabies *Vaccine* v. 14, p. 185–186, 1996.
- 952 CORREA, W.M.; CORREA, C.N.M. *Enfermidades Infecciosas dos mamíferos*  
953 *domésticos*. Invarella, SP - 1.991.
- 954 DAS, S.K. et al. Application of indirect fluorescent antibody test in determining the  
955 post vaccinal immune response against rabies in canine. *Indian J. Animal Health*,  
956 26:151-6, 1986
- 957 DIETZSCHOLD B, Koprowski H. \_ 2005. Triagem de doadores de órgãos e tecidos  
958 para raiva. *Lanceta*. 365: 1305



- 959 FAO, OIE, One Health, UNITED AGAINST RABIES FORUM One Health in Action  
960 2020
- 961 FINE, P., Eames, K. & Heymann, D. "Herd immunity": a rough guide. Clin Infect Dis.  
962 2009 Nov 1; 49(9):1377-9.
- 963 FITZPATRICK MC, Hampson K, Cleaveland S, Meyers LA, Townsend JP, Galvani  
964 AP. 2012. Potencial para o controle da raiva por meio da vacinação de cães em  
965 comunidades com abundância de vida selvagem na Tanzânia
- 966 FORD, R.B., Larson, L.J. Welborn, L.V. (2017) 2017 AAHA Canine Vaccination  
967 Guidelines. Trens Magazine, 26-35
- 968 FUNASA. Guia de Vigilância Epidemiológica. Vol II. Brasília – DF, 2002.
- 969 GOVERNO DO CEARÁ, Boletim Epidemiológico Raiva -, 2019, 11 páginas
- 970 GREENE CE, Rupprecht CE. 2006. Raiva e outras infecções por Lyssavirus . In:  
971 Greene CE, editor. Doenças infecciosas do cão e do gato. St Louis: Elsevier  
972 Saunders; pág. 167-183. \_\_ [Google Scholar]
- 973 HAMPSON K, Coudeville L, Lembo T, et al. Estimating the global burden of endemic  
974 canine rabies. PLoS Negl Trop Dis. 2015;9(4):e0003709.  
975 Doi:10.1371/journal.pntd.0003709
- 976 HELLENBRAND W, Meyer C, Rasch G, Steffens I , Ammon A. \_ 2005 . Casos de  
977 raiva na Alemanha após transplante de órgãos. Eurosurveillance Lançamento  
978 Semanal.
- 979 HEMACHUDHA T, Laothamatas J, Rupprecht CE. 2002. Raiva humana: uma  
980 doença de mecanismo neuropatogênico complexo e desafios diagnósticos. Lancet  
981 Neurol. 1: 101 – 109 . [Crossref], [PubMed], [Web of Science ®],
- 982 HEMACHUDHA T, Ugolini G, Wacharapluesadee S, Sungkarat W, Shuangshoti S,  
983 Laothamatas J. 2013. Raiva humana: neuropatogênese, diagnóstico e tratamento
- 984 JACKSON AC. 2010. Atualização em patogênese da raiva. Rev Pan-Amaz Saude.  
985 1(1): 167 – 172

- 986 KIM JH, Hwang EK, Sohn HJ, Kim DY, So BJ, Jean YH. 2005. Epidemiological  
987 characteristics of rabies in South Korea from 1993 to 2001
- 988 KIMURA, S. M. L. Epidemiológica Molecular de Vírus da Raiva em Mamíferos  
989 Domésticos e Silvestres do Brasil. Instituto Nacional de Controle de Qualidade em  
990 Saúde. Fundação Oswaldo Cruz - RJ, 2006
- 991 KOTAIT, I.; Carrieri, M.L.; Takaoka, N.Y. Raiva – aspectos gerais e clínica. Manual  
992 Técnico do Instituto Pasteur. Número 8. São Paulo: Instituto Pasteur; 2009. 57  
993 págs.[http://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-](http://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-pasteur/pdf/manuais/manual_08.pdf)  
994 [pasteur/pdf/manuais/manual\\_08.pdf](http://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-pasteur/pdf/manuais/manual_08.pdf)
- 995 KOTAIT, I.; Carrieri, M.L.; Takaoka, N.Y. Raiva – aspectos gerais e clínica. Manual  
996 Técnico do Instituto Pasteur. Número 8. São Paulo: Instituto Pasteur; 2009. 57  
997 págs.[http://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-](http://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-pasteur/pdf/manuais/manual_08.pdf)  
998 [pasteur/pdf/manuais/manual\\_08.pdf](http://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-pasteur/pdf/manuais/manual_08.pdf)
- 999 LEONARDO Rligo e MICHAEL Robin Honer Titulação de anticorpos contra o vírus  
1000 da raiva em cães, em Campo Grande, MS, na Campanha Anti-Rábica de 2003
- 1001 LIMA, G.F.; Gagliani, H. L. Raiva: Aspectos Epidemiológicos, Controle e  
1002 Diagnósticos Laboratoriais. Revista UNILUS ensino e pesquisa, vol 11, nº 22,  
1003 Santos – SP, 2014.
- 1004 MADHUSUDANA SN, Subha S, Thankappan U, Ashwin YB. 2012. Evaluation of a  
1005 direct rapid immunohistochemical test (dRIT) for rapid diagnosis of rabies in animals  
1006 and humans. Virol Sin. 27:299–302. [Crossref], [PubMed], [Google Scholar]
- 1007 MARÍA DEL PILAR SÁNCHEZ et.al. Rabia en las Américas, varios desafíos y «Una  
1008 Sola Salud»: artículo de revisión Rev Inv Vet Perú 2019
- 1009 MAZARAKIS ND, AZZOUZ M , ROHELL JB . 2001 . A pseudotipagem da  
1010 glicoproteína do vírus da raiva dos vetores lentivirais permite o transporte axonal  
1011 retrógrado e o acesso ao sistema nervoso após a distribuição periférica. Hum Mol  
1012 Genet. 10: 2109 – 2121

- 1013 MINISTÉRIO DE SAÚDE- Manual de Diagnostico Laboratorial da Raiva -Brasília  
1014 2008
- 1015 MINISTÉRIO DA SAÚDE, Guia de Vigilância em Saúde, 1 ed. Brasília, DF, 2016,  
1016 775  
1017 págs.[http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_vigilancia\\_saude\\_1ed\\_atual](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_1ed_atual.pdf)  
1018 .pdf.
- 1019 MINISTÉRIO DA SAÚDE. Raiva – situação epidemiológica. [https://saude.gov.br/o-](https://saude.gov.br/o-ministro/961-saude-de-a-a-z/raiva/41858-situacao-epidemiologica)  
1020 [ministro/961-saude-de-a-a-z/raiva/41858-situacao-epidemiologica](https://saude.gov.br/o-ministro/961-saude-de-a-a-z/raiva/41858-situacao-epidemiologica) Acesso em 21  
1021 de maio de 2020.
- 1022 MINISTÉRIO DA SAÚDE. (s.d.). Campanha Nacional de Vacinação Antirrábica  
1023 Animal. Obtido em [https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/r/raiva/cobertura-vacinal-decaesgatos#:~:text=Com%20base%20nesses%20dados%2C%20o,Brasil%2C%202021*)  
1024 [z/r/raiva/cobertura-vacinal-](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/r/raiva/cobertura-vacinal-decaesgatos#:~:text=Com%20base%20nesses%20dados%2C%20o,Brasil%2C%202021*)  
1025 [decaesgatos#:~:text=Com%20base%20nesses%20dados%2C%20o,Brasil%2C%](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/r/raiva/cobertura-vacinal-decaesgatos#:~:text=Com%20base%20nesses%20dados%2C%20o,Brasil%2C%202021*)  
1026 [202021\\*](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/r/raiva/cobertura-vacinal-decaesgatos#:~:text=Com%20base%20nesses%20dados%2C%20o,Brasil%2C%202021*)  
1027 [https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/r/raiva/cobertura-vacinal-decaesgatos#:~:text=Com%20base%20nesses%20dados%2C%20o,Brasil%2C%202021*)  
[z/r/raiva/cobertura-vacinal-](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/r/raiva/cobertura-vacinal-decaesgatos#:~:text=Com%20base%20nesses%20dados%2C%20o,Brasil%2C%202021*)  
[decaesgatos#:~:text=Com%20base%20nesses%20dados%2C%20o,Brasil%2C%](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/r/raiva/cobertura-vacinal-decaesgatos#:~:text=Com%20base%20nesses%20dados%2C%20o,Brasil%2C%202021*)  
[202021\\*](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/r/raiva/cobertura-vacinal-decaesgatos#:~:text=Com%20base%20nesses%20dados%2C%20o,Brasil%2C%202021*)
- 1028 MORANDI, Nathália Menichelli Gonçalves, GOMES, Deriane Elias RAIVA ANIMAL  
1029 – UMA REVISÃO
- 1030 NOVA, B.V., Cunha, E., Sepúlveda, N., Oliveira, M., Braz, B.S., Tavares, L.,  
1031 Almeida, V., Gil, S. (2018) Evaluation of the humoral immune response induced by  
1032 vaccination for canine distemper and parvovirus: a pilot study. *Veterinary Research*,  
1033 14, 348
- 1034 PLOS NEGL TROP DIS v.11, n. 7, p. 1-14, 2017. e 0005761.  
1035 <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005761>
- 1036 PLOTKIN, S. Vaccine-induced immunity. In: Plotkin's Vaccines. 7th ed. Elsevier,  
1037 2017.
- 1038 PRADO, M.M.F. A Raiva Urbana. Faculdades Metropolitanas Unidas. São Paulo-  
1039 SP, 2009
- 1040 RABIES ALLIANCE. (2021). About us. <https://rabiesalliance.org/about-us/>

- 1041 RABIES-FORUM. <https://bulletin.woah.org/?officiel=08-1-5-2020-2-united-against->
- 1042 RAJENDRA Singha et.al. Raiva—epidemiologia, patogênese, preocupações com a  
1043 saúde pública e avanços nadiagnóstico e controle: uma revisão abrangente  
1044 trimestral veterinário, 2017 vol. 37, nº. 1, 212–251  
1045 <https://doi.org/10.1080/01652176.2017.1343516>
- 1046 RIGO, L.; Honer, M. R. Titulação de anticorpos contra o vírus da raiva em cães, em  
1047 Campo Grande, MS, na Campanha Antirrábica de 2003. Revista da Sociedade  
1048 Brasileira de Medicina Tropical v. 39, n. 6, p. 553-555, 2006
- 1049 RMS PIMBURAGE, M. Gunatilake, O.Wimalaratne, A. Balasuriya, e KADN Perera  
1050 Soroprevalência de anticorpos neutralizantes de vírus para raiva em diferentes  
1051 grupos de cães após a vacinação BMC Vet. Res 2017.
- 1052 RUBIO, A., Ávila, R.M., Iturbide, H.G., Zapata, F.C., De la Colina, G., Guevara,  
1053 J.S., Ramírez, I.A., de Moraes, H. A., Guerrero, J. (2018) Guías para la vacunación  
1054 de perros (caninos) y gatos (felinos) en Perú. Revista de investigaciones  
1055 veterinarias del Perú, 29(4): 1463-1474
- 1056 Rupprecht CE, Hanlon CA, Hemachudha T. Rabies re-examined. Lancet Infect Dis.  
1057 2002;2(6):327-343. doi:10.1016/S1473-3099(02)00369-3
- 1058 SECRETARIA DE SAÚDE GOVERNO DO ESTADO MATO GROSSO DO SUL  
1059 Boletim Epidemiológico Raiva, 10/09/ 2020
- 1060 SHANKAR BP .2009. Avanços no diagnóstico da raiva. Mundo Veterinário
- 1061 SHIMATSU T, SHINOZAKI H, KIMITSUKI K, SHIWA N, MANALO DL, PEREZ RC,  
1062 DILIG JE, YAMADA K, BOONSRIROJ H, INOUE S, et al. 2016. Localization of the  
1063 rabies virus antigen in Merkel cells in the follicle-sinus complexes of muzzle skins  
1064 of rabid dogs.
- 1065 SMITH J, YAGER PA, BAER GM. A rapid reproducible test for determining rabies  
1066 neutralizing antibodies. Bull Word Health Organization 48:535-541, 1973.
- 1067 SMITH, J.S.; YAGER, P.A.; BAER, G.M. A rapid fluorescent focus inhibition test  
1068 (RFFIT) for determining rabies virus-neutralizing antibody. In Meslin F-X, Kaplan

- 1069 MM, Koprowski H, Laboratory techniques in rabies, 4th ed., World Health  
1070 Organization, Geneva, p. 181-192, 1996.
- 1071 SOARES, I.C.G.; SOUZA, M.M.; LEMOS, H.N. et al. O cão, principal transmissor  
1072 da raiva humana. Rev Bras Anal Clin v. 23, n. 4, p. 119–122, 1991.
- 1073 TANG X, LUO M, ZHANG S, FOOKS AR, HU R, TU C. 2005. Papel fundamental  
1074 dos cães na transmissão da raiva, China
- 1075 TRISHA A. WHITBREAD et.al., Uma revisão retrospectiva das consultas de  
1076 profilaxia pós-exposição à raiva, África do Sul, 2016–2019. Pub Med.
- 1077 TSIANG H, PORTE S, AMBROISE DJ, DERER M, KOENIG J.1986. Infecção de  
1078 miotubos e neurônios de cultura de ratos da medula espinhal pelo vírus da raiva. J  
1079 Neuropathol Exp Neurol. 45: 28 – 42 . [Crossref], [PubMed] , [Web of Science ®]
- 1080 UNITED AGAINST RABIES COLLABORATION First annual progress report: Global  
1081 Strategic Plan to End Human Deaths from Dog-mediated Rabies by 2030 World  
1082 Health Organization Food and Agriculture Organization of the United Nations World  
1083 Organisation for Animal Health Global Alliance for Rabies Control Geneva, 2019)
- 1084 WADA, M.Y.; Rocha, S.M.; Maia-Elkhoury, A.N.S. Situação da Raiva no Brasil,  
1085 2000 a 2009. Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília, v. 20, n. 4, p. 509-518, 2011.
- 1086 WALLACE, R.M.; Pees, A.; Blanton, J.B.; Moore, S.M. Risk factors for inadequate  
1087 antibody response to primary rabies vaccination in dogs under one year of age.
- 1088 WARRELL MJ, WARRELL DA. 2004. Raiva e outras doenças de Lyssavirus
- 1089 WHO Expert Consultation on rabies: second report. WHO Technical Report Series  
1090 982, Geneva 2013 150 pages  
1091 //apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85346/9789240690943\_eng.pdf
- 1092 WHO-UCN-NTD-VVE-2021.1 Fórum Unidos contra a Raiva: zero por 30: uma saúde  
1093 em ação <https://www.who.int/publications/i/item/>
- 1094 WILSON, S., Siadek, E., Thomas, A., King, V., Stirling, C., Plevová, E., Salt, J.,  
1095 Sture, G. (2014) Influence of maternally-derived antibodies in 6-week old dogs for

- 1096 the efficacy of a new vaccine to protect dogs against virulent challenge with canine  
1097 distemper virus, adenovirus or parvovirus. *Trials in Vaccinology*, 3: 107-113
- 1098 WSAVA M. J. Day\*, C. Crawford†, M. Marcondes‡ e R. A. Squires,  
1099 Recomendações sobre a vacinação para médicos veterinários de pequenos  
1100 animais da América Latina: um relatório do Grupo de Diretrizes de Vacinação  
1101 [https://wsava.org/wp-content/uploads/2020/08/Recommendations-on-vaccination-](https://wsava.org/wp-content/uploads/2020/08/Recommendations-on-vaccination-for-Latin-American-small-animal-practitioners-Portuguese.pdf)  
1102 [for-Latin-American-small-animal-practitioners-Portuguese.pdf](https://wsava.org/wp-content/uploads/2020/08/Recommendations-on-vaccination-for-Latin-American-small-animal-practitioners-Portuguese.pdf)
- 1103 ZHU S, GUO C. 2016. Rabies control and treatment: From prophylaxis to strategies  
1104 with curative potential. *Viruses*. 8(11):pii: E279.

1105

**ANEXOS**

1106 1-Autorização e Termo de Parceria para Pesquisa na Área de Saúde SESAU

1107 2-Carta de Solicitação de Vacina a Coordenadoria Centro de Controle de Zoonoses

1108 3-Termos de consentimento e questionários dos proprietários dos cães candidatos  
1109 participantes do Projeto

1110 4-Primeiro acordo de Cooperação do Instituto Pasteur

1111 5- Segundo acordo de Cooperação do Instituto Pasteur

## ANEXO I



**PREFEITURA MUNICIPAL DE CAMPO GRANDE**  
ESTADO DO MATO GROSSO DO SUL

**TERMO DE PARCERIA PARA PESQUISA NA ÁREA DA SAÚDE**

Considerando a importância da pesquisa na área da saúde;  
Considerando a necessidade de elaborar protocolos para assegurar a qualidade dos trabalhos realizados;  
Considerando resguardar questões éticas e preservar sigilo das informações constantes nas fichas/prontuários/laudos de pacientes atendidos na rede municipal de saúde;  
O presente termo estabelece responsabilidades entre pesquisadores e a Secretaria Municipal de Saúde Pública:

**COMPETÊNCIAS:****PESQUISADOR:**

- 1) Solicitar por meio de carta de apresentação a autorização do Secretário Municipal de Saúde para realizar pesquisa, no seguinte formato:
  - Identificação do pesquisador do projeto (nome completo e do orientador);
  - Contato (telefone e e-mail);
  - Nome do projeto;
  - Objetivos;
  - Metodologia completa;
  - Assinatura do coordenador de curso e do orientador de pesquisa.

Para que a execução da pesquisa aconteça deverá entregar a esta secretaria uma cópia do parecer do Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos com o número de protocolo.

- 2) Em função da rotina de trabalho da SESAU agendar previamente com a área envolvida;
- 3) Garantir a citação da SESAU como fonte de pesquisa;
- 4) Disponibilizar cópia para a SESAU e quando necessário para equipe de saúde
- 5) Apresentar-se com jaleco ou crachá de identificação.

**SESAU:**

- 1) Fornecerá as informações para pesquisa, preservando-se a identidade e endereço do paciente;
- 2) As pessoas serão atendidas pelos técnicos de acordo com a necessidade/objetivo da pesquisa;
- 3) Os trabalhos que envolverem dados, serão enviados através de e-mail do pesquisador;
- 4) Receber o resultado final e encaminhar para o devido retorno.

Campo Grande, 06 de outubro de 2020.

Manoel Roberto dos Santos  
Chefe de Divisão de Atenção, Pesquisa e  
Pos-Graduação em Saúde GEPIS/SESAU

Secretaria Municipal de Saúde

Jeannette Leon Thames  
Pesquisadora Veterinária  
CRMV/MS - 06284



## ANEXO I



**PREFEITURA MUNICIPAL DE CAMPO GRANDE**  
ESTADO DO MATO GROSSO DO SUL

**TERMO DE RESPONSABILIDADE E AUTORIZAÇÃO**

A Secretaria Municipal de Saúde autoriza a pesquisa proposta pelo (a) pesquisador (a), Jeannette Leon Thames inscrito (a) no CPF/MF sob n°. CRMV no. 6284, portador (a) do documento de identidade sob n°. 37.681.536, residente e domiciliado (a) à Rua/Av. Luiz Coutinho de Alençar, n°. 56, bairro Jardim Auxiliadora, nesta Capital, telefone . (67)993220311, pesquisador (a) do Curso de Mestrado em Ciências Veterinárias, da instituição FAMEZ-UFMS, com o título do projeto de pesquisa "Avaliação da titulação de anticorpos frente a diferentes protocolos de primovacinação antirrábica em uma população de caes de Campo Grande, Mato Grosso do Sul" o pesquisador firma o compromisso de manter o sigilo das informações acessadas do banco de dados da Secretaria Municipal de Saúde Pública, assumindo a total responsabilidade por qualquer prejuízo ou dano à imagem dos pacientes cadastrados na SESAU.

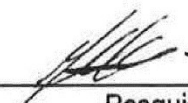
Fica advertido (a) de que os nomes e/ou qualquer referência aos dados do paciente devem ser mantidos em sigilo, não podendo em hipótese alguma serem divulgados, devendo ser consultada a gerência da unidade de saúde sobre quaisquer referências aos dados analisados.

**A pesquisa só será iniciada após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).**

Vale ressaltar que a visita restringir-se-á somente a observação e entrevistas não sendo permitido fotos e/ou procedimentos.

Após a conclusão, o acadêmico deverá entregar uma cópia para esta Secretaria.

Campo Grande, 06 de outubro de 2020

  
\_\_\_\_\_  
**Jeannette Leon Thames**  
**Pesquisadora Médica Veterinária**  
**CRMV/MS - 06284**  
Manoel Roberto dos Santos  
Chefe de Divisão da Extensão, Pesquisa e  
Pós-Graduação em Saúde GEP/SGTE/SESAU  
\_\_\_\_\_  
**Secretaria Municipal de Saúde**

## ANEXO II



Serviço Público Federal  
Ministério da Educação  
**Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul**  
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia



Ofício No 01/2020-JLT

Campo Grande, 18 de setembro 2020

**De:** Acadêmica mestrado: Jeannette Leon Thames

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

**Para:** Dra. Juliana Resende Araujo

Coordenadora da Controladoria do controle de Zoonoses

**REF:** Pedido de vacinas contra a Raiva

Ilma. Senhora,

Eu Jeannette Leon Thames, acadêmica de pós graduação da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campo Grande, da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, venho por meio deste, tenho a bem, fazer solicitação de vacina contra a raiva para elaborar o projeto titulado "Avaliação da titulação de anticorpos frente a diferentes protocolos de primo vacinação antirrábica em uma população de cães de Campo Grande, Mato Grosso do Sul", trabalho orientado por a Profa. Veronica Jorge Babo-Terra e colaboração da Profa. Juliana Arena Galhardo.

Copia do formulário de pedido do Comitê de Ética de Uso de Animais já aprovado e o Projeto acompanha este ofício.

O pedido de vacina contra a raiva seria em número de 60 doses.

Acreditando que o projeto é de relevância e importância na saúde pública, e parabenizando as laboriosas e efetivas ações de tão prestigiosa instituição, estarei à espera de concessão a minha solicitação

Atenciosamente,

Jeannette L. Thames

Medico Veterinário

## ANEXO II

Ofício No 02/2020-JLT

Campo Grande, 01 de dezembro 2020

**De:** Acadêmica mestrado: Jeannette Leon Thames  
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de  
Mato Grosso do Sul

**Para:** Dra. Juliana Resende Araújo  
Coordenadora da Controladoria do controle de Zoonoses


**REF:** Pedido de 30 doses de vacina contra a Raiva

Ilma. Senhora,

Eu Jeannette Leon Thames, acadêmica de pós graduação da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campo Grande, da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, venho por meio deste, tenho a bem, fazer solicitação de 30 doses de vacina contra a Raiva para elaborar o projeto titulado "Avaliação da titulação de anticorpos frente a diferentes protocolos de primo vacinação antirrábica em uma população de cães de Campo Grande, Mato Grosso do Sul", trabalho orientado por a Profa. Veronica Jorge Babo-Terra e colaboração da Profa. Juliana Arena Galhardo.

O número de doses seria parcial ao pedido original aprovado de 60 doses.

Desejando-lhe êxitos nas suas funções, atte.

  
Jeannette Leon Thames

Recebido e  
entregue as  
30 doses  
01.12.20



## ANEXO III

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**Avaliação da titulação de anticorpos frente a diferentes protocolos de primovacinação antirrábica em uma população de cães de Campo Grande, Mato Grosso do Sul**

O(A) sr.(a) está sendo convidado(a) a participar em uma pesquisa. Este estudo está sob responsabilidade pela médica veterinária Professora Doutora Veronica Jorge Babo-Terra, vinculada à Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS). O(A) sr.(a) precisa decidir se quer participar ou não. Não haverá despesas financeiras e nem compensação de qualquer tipo por sua participação. Por favor, não se apresse em tomar a decisão. Leia cuidadosamente o que se segue e pergunte ao responsável pelo estudo qualquer dúvida que tiver.

**1. Por que o estudo está sendo feito?**

Avaliar a titulação de anticorpos frente a diferentes protocolos da primovacinação antirrábica em cães.

**2. Quem participará deste estudo?**

Serão inclusos no estudo todos os cães atendidos no Hospital Veterinário da UFMS, cães levados ao Centro de Controle de Zoonoses e cães de abrigos.

**3. O que será solicitado?**

Serão solicitados exames de sangue para titulação de anticorpos antirrábicos e serão aplicadas doses de vacina antirrábica.

**4. Quem terá acesso às minhas informações e respostas ao questionário?**

Se concordar em participar do estudo, seu nome e identidade serão mantidos em sigilo. Somente os pesquisadores envolvidos e Comitê de Ética terão acesso às suas informações pessoais nesse estudo.

Por fim, **AUTORIZO** a publicação de fotos e/ou vídeos realizados durante a consulta a fim de maior detalhamento do caso.

Ressalta-se a inexistência de interesse comercial ou promocional dos resultados obtidos neste trabalho.

Campo Grande.....de.....de 20.....

\_\_\_\_\_

Voluntário

\_\_\_\_\_

Pesquisador

## ANEXO III

## QUESTIONÁRIO

Nome do proprietário: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_

Nome do animal: \_\_\_\_\_ Nº do prontuário: \_\_\_\_\_

Raça: \_\_\_\_\_ Sexo: [ ] MACHO [ ] FÊMEA

Castrado? ( ) Sim ( ) Não

Idade: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_

EPC (estimativa de porte do cão): Miniatura -1 ( ) Pequeno - 2 ( ) Médio - 3 ( )

Grande - 4 ( ) Gigante - 5 ( ) Não é possível estimar ( )

Tipo de alimentação: \_\_\_\_\_

Faz uso de produto para proteção de:

( ) carrapatos (Qual? \_\_\_\_\_)

( ) mosquito da leishmaniose (Qual? \_\_\_\_\_)

( ) sem proteção

Vacinação atualizada? ( ) Sim quais? \_\_\_\_\_ ( ) Não

Vermifugação atualizada? ( ) Sim qual? \_\_\_\_\_ ( ) Não

Apetite: ( ) Normorexia ( ) Polifagia ( ) Hiporexia ( ) Anorexia

Ingestão hídrica: ( ) normal ( ) Polidipsia ( ) Hipodipsia

Urina: ( ) Normúria ( ) Poliúria

Outros ( ) Quais: \_\_\_\_\_

OBS.: O ANIMAL PARTICIPARÁ DO GRUPO 1 ( ) 2 ( ) 3 ( )

\_\_\_\_\_

## ANEXO IV



## SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

Coordenadoria de Controle de Doenças  
INSTITUTO PASTEUR



Campo Grande 17 de janeiro de 2022

## ACORDO DE COOPERAÇÃO

Pelo presente, assinam o acordo de cooperação, JEANNETTE LEON THAMES aluno discente de curso de Mestrado em Strictu Sensu da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FAMEZ) da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) e KARIN CORRÊA SCHEFFER FERREIRA do Instituto Pasteur da Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo para a realização do projeto de pesquisa de intitulado: "Avaliação da titulação de anticorpos frente a diferentes protocolos de primovacinação antirrábica em uma população de cães de Campo Grande, Mato Grosso do Sul".

JEANNETTE LEON THAMES será o coordenador das atividades laboratoriais na Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FAMEZ) da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), enquanto a Pesquisadora Dra. KARIN CORRÊA SCHEFFER FERREIRA será o responsável interno das atividades laboratoriais realizadas no Instituto Pasteur. Dra. Verônica Jorge Babo-Terra e Dra. Juliana Arena Galhardo da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS). Dra. Luciana Botelho Chaves e Ms. Rene dos Santos Cunha Neto do Instituto Pasteur, serão colaboradores deste projeto.

**Objetivos:****Objetivo geral**

Avaliar a titulação de anticorpos frente a diferentes protocolos da primovacinação antirrábica em cães.



## SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

Coordenadoria de Controle de Doenças  
INSTITUTO PASTEUR



### Objetivos específicos

- Avaliar títulos de anticorpos antirrábicos em cães em diversos protocolos após a primeira dose de vacina.
- Comparar diferentes protocolos de vacinação antirrábica mediante os títulos de anticorpos obtidos.
- Comparar a titulação de amostras de soro de cães primo vacinados, em relação ao estado geral, e ao porte do cão.
- Elaborar um protocolo adequado de doses de vacina antirrábica na primovacinação capaz de induzir a uma boa imunidade.

### Contrapartidas:

O (a) coordenador (a) do projeto JEANNETTE LEON THAMES aluno discente de curso de Mestrado em Stricto Sensu da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FAMEZ) da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) assume o compromisso de fazer referência à outra parte e sua filiação em publicações e apresentações resultantes da colaboração, em que sejam utilizados dados ou amostras geradas pela Instituição parceira de acordo com suas atribuições listadas nas Atividades III e IV.

### Responsabilidades:

Cabe FAMEZ – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul:

Responsabilizar-se por: Obter autorizações necessárias CEUA, aprovação do trabalho de pesquisa, seleção de indivíduos, com autorização dos proprietários, coleta de amostras pelo período indicado no trabalho de pesquisa, processos prévios laboratoriais nas amostras, entregar amostras no Instituto Pasteur, enviar a contrapartida em forma de insumos para o Instituto Pasteur.



## SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

Coordenadoria de Controle de Doenças  
INSTITUTO PASTEUR



### Cabe ao Instituto Pasteur:

Receber as amostras do referido estudo, preparar as amostras para o uso na técnica, obter as autorizações necessárias para a realização da técnica de soroneutralização, realizar a técnica no prazo estipulado, enviar resultados obtidos, auxiliar na escrita do manuscrito (parte realizada na instituição) se assim for solicitado.

### **Atividades e instituição responsável pela execução**

Atividade I: Enviar amostras ao Instituto Pasteur (FAMEZ).

Atividade II: Enviar contrapartida em forma de insumos para realização da técnica (FAMEZ).

Atividade III: Realização da técnica de soroneutralização (Instituto Pasteur).

Atividade IV: Enviar os resultados obtidos (Instituto Pasteur).

Assumimos ainda que a ordem da autoria em publicações científicas originadas deste projeto deverá ser definida por JEANNETTE LEON THAMES aluno discente de curso de Mestrado em Strictu Sensu da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FAMEZ) da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS)

### **Da Propriedade Intelectual**

As questões relativas à Propriedade Intelectual, incluídos os direitos autorais e outros resultantes de atividades realizadas no âmbito do presente instrumento, bem como a eventual exploração econômica, serão objeto de instrumento(s) jurídico(s) próprio(s), observada a legislação e a Política de Gestão de Propriedade Intelectual do Instituto Pasteur.



## ANEXO IV

**SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE****Coordenadoria de Controle de Doenças  
INSTITUTO PASTEUR**

Parágrafo Único – Nos termos da legislação vigente, ficando ajustado que, em relação aos eventuais direitos patrimoniais, o NIT-IP elaborará minuta dos convênios com diversos órgãos que digam respeito ao NIT.

Finalmente, acordamos que quaisquer outras pesquisas a serem realizadas com estas amostras deverão ser formalmente comunicados e aprovadas por JEANNETTE LEON THAMES.

---

**ASSINATURA**

JEANNETTE LEON THAMES – FAMEZ/UFMS

---

**ASSINATURA**

KARIN CORREA SCHEFFER FERREIRA - INSTITUTO PASTEUR

## ANEXO V



## SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

Coordenadoria de Controle de Doenças  
INSTITUTO PASTEUR



Campo Grande 17 de janeiro de 2022

## ACORDO DE COOPERAÇÃO

Pelo presente, assinam o acordo de cooperação, Veronica Jorge Babo-Terra Prof.<sup>a</sup> Dra. Clínica Médica e Terapêutica de Pequenos Animais FAMEZ – UFMS e

KARIN CORRÊA SCHEFFER FERREIRA do INSTITUTO PASTER do Instituto Pasteur da Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo para a realização do projeto de pesquisa de intitulado: “Avaliação da titulação de anticorpos frente a diferentes protocolos de primovacinação antirrábica em uma população de cães de Campo Grande, Mato Grosso do Sul”.

Veronica Jorge Babo-Terra será o coordenador das atividades laboratoriais na Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FAMEZ) da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), enquanto o (a) Pesquisadora Dr (a). KARIN CORRÊA SCHEFFER FERREIRA será o responsável interno das atividades laboratoriais realizadas no Instituto Pasteur.

Med. Vet. Jeannette Leon Thames e Dra. Juliana Arena Galhardo da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Dra. Luciana Botelho Chaves e Ms. Rene dos Santos Cunha Neto do Instituto Pasteur, serão colaboradores deste projeto.

**Objetivos:**

O objetivo da cooperação é:

**Objetivo geral**

-Avaliar a titulação de anticorpos frente a diferentes protocolos da primovacinação antirrábica em cães.



## SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

Coordenadoria de Controle de Doenças  
INSTITUTO PASTEUR



### Objetivos específicos

- Avaliar títulos de anticorpos antirrábicos em cães em diversos protocolos após a primeira dose de vacina.
- Comparar diferentes protocolos de vacinação antirrábica mediante os títulos de anticorpos obtidos.
- Comparar a titulação de amostras de soro de cães primo vacinados, em relação ao estado geral, e ao porte do cão.
- Elaborar um protocolo adequado de doses de vacina antirrábica na primovacinação capaz de induzir a uma boa imunidade.

### Contrapartidas:

O (a) coordenador (a) do projeto Veronica Jorge Babo-Terra Prof.<sup>a</sup> Dra. Clínica Médica e Terapêutica de Pequenos Animais FAMEZ – UFMS assume o compromisso de fazer referência à outra parte e sua filiação em publicações e apresentações resultantes da colaboração, em que sejam utilizados dados ou amostras geradas pela Instituição parceira de acordo com suas atribuições listadas nas Atividades III e IV.

## ANEXO V



## SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

Coordenadoria de Controle de Doenças  
INSTITUTO PASTEUR



### Responsabilidades:

#### Cabe FAMEZ – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul:

Responsabilizar-se por: Obter autorizações necessárias CEUA, aprovação do trabalho de pesquisa, seleção de indivíduos, com autorização dos proprietários, coleta de amostras pelo período indicado no trabalho de pesquisa, processos prévios laboratoriais nas amostras, entregar amostras no Instituto Pasteur, enviar a contrapartida em forma de insumos para o Instituto Pasteur.

#### Cabe ao Instituto Pasteur:

Receber as amostras do referido estudo, preparar as amostras para o uso na técnica, obter as autorizações necessárias para a realização da técnica de soroneutralização, realizar a técnica no prazo estipulado, enviar resultados obtidos, auxiliar na escrita do manuscrito (parte realizada na instituição) se assim for solicitado.

### Atividades e instituição responsável pela execução

Atividade I: Enviar amostras ao Instituto Pasteur (FAMEZ).

Atividade II: Enviar contrapartida em forma de insumos para realização da técnica (FAMEZ).

Atividade III: Realização da técnica de soroneutralização (Instituto Pasteur).

Atividade IV: Enviar os resultados obtidos (Instituto Pasteur).

Assumimos ainda que a ordem da autoria em publicações científicas originadas deste projeto deverá ser definida por Veronica Jorge Babo-Terra Prof.<sup>a</sup> Dra. Clínica Médica e Terapêutica de Pequenos Animais FAMEZ – UFMS



## SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

Coordenadoria de Controle de Doenças  
INSTITUTO PASTEUR



### Da Propriedade Intelectual

As questões relativas à Propriedade Intelectual, incluídos os direitos autorais e outros resultantes de atividades realizadas no âmbito do presente instrumento, bem como a eventual exploração econômica, serão objeto de instrumento(s) jurídico(s) próprio(s), observada a legislação e a Política de Gestão de Propriedade Intelectual do Instituto Pasteur.

Parágrafo Único – Nos termos da legislação vigente, ficando ajustado que, em relação aos eventuais direitos patrimoniais, o NIT-IP elaborará minuta dos convênios com diversos órgãos que digam respeito ao NIT.

Finalmente, acordamos que quaisquer outras pesquisas a serem realizadas com estas amostras deverão ser formalmente comunicados e aprovadas por Veronica Jorge Babo-Terra

---

Veronica J. Babo-Terra

**ASSINATURA NOME DO COORDENADOR do (a) NOME DA INSTITUIÇÃO EXTERNA**

---

**ASSINATURA NOME DO COORDENADOR do INSTITUTO PASTEUR**