

# Avaliação de títulos de anticorpos para Hepatite Infecciosa, Parvovirose e Cinomose de cães em diferentes etapas de esquema vacinal na cidade de Cascavel/PR, Brasil

Isabela Boz Martins<sup>1</sup>, Caroline Kallás Negrão<sup>2</sup>, Andreia Gulak<sup>3</sup>, Renata Ampessan Sartor<sup>4</sup>, João Gabriel Espinola<sup>5</sup>, Solimar Dutra da Silveira<sup>6</sup>, Luciana Wolfran<sup>7</sup>, Greice Japolla<sup>8</sup>

Submitted: 30/10/2023

Accepted: 03/04/024

<sup>1</sup>Centro Universitário Univel - Av. Tito Muffato, 2317 - Santa Cruz, Cascavel - Paraná, 0009-0000-9421-711X

<sup>2</sup>Centro Universitário Univel - Av. Tito Muffato, 2317 - Santa Cruz, Cascavel - Paraná, 0009-0008-8674-4196

<sup>3</sup>Centro Universitário Univel - Av. Tito Muffato, 2317 - Santa Cruz, Cascavel - Paraná, 0009-0003-4874-6397

<sup>4</sup>Centro Universitário Univel - Av. Tito Muffato, 2317 - Santa Cruz, Cascavel - Paraná, 0009-0001-4512-4301

<sup>5</sup>Centro Universitário Univel - Av. Tito Muffato, 2317 - Santa Cruz, Cascavel - Paraná, 0009-0002-4271-4469

<sup>6</sup>Centro Universitário Univel - Av. Tito Muffato, 2317 - Santa Cruz, Cascavel - Paraná, 0000-0002-1501-9228

<sup>7</sup>Centro Universitário Univel - Av. Tito Muffato, 2317 - Santa Cruz, Cascavel - Paraná, 0000-0001-5965-3653

<sup>8</sup>Centro Universitário Univel - Av. Tito Muffato, 2317 - Santa Cruz, Cascavel - Paraná, 0009-0000-1037-7651

Email para correspondência: [isabmartinsvet@gmail.com](mailto:isabmartinsvet@gmail.com)

**Resumo:** Atualmente, existem diversos protocolos vacinais, onde as diretrizes da World Small Animal Veterinary Association (WSAVA) recomendam a revacinação a cada três anos, gerando debate entre os veterinários. A titulação de anticorpos tem se provado uma das melhores alternativas para a análise do intervalo entre as vacinações e é utilizada a fim de se obter um protocolo eficiente e individualizado para o paciente. Este estudo relata a aplicação de um teste prático para avaliação da titulação de anticorpos contra hepatite infecciosa, cinomose e parvovirose em 120 cães sem histórico prévio de doenças infecciosas, onde coletou-se amostras de soro na Clínica Veterinária Escola do Centro Universitário Univel. Utilizou-se 5µl de cada amostragem para a interação com o diluente e os ativadores de anticorpos do teste. Levando em consideração os meses decorridos desde a última vacinação, os soros foram divididos em 4 grupos: Grupo 1: 12 a 23 meses; Grupo 2: entre 24 e 35; Grupo 3: entre 36 e 47; Grupo 4: entre 48 e 60 meses ou mais. Os resultados demonstraram-se satisfatórios e foram representados em gráficos para análise, onde os grupos de até 47 meses de atraso, para as 3 doenças, tiveram no máximo 3 pacientes soronegativos. Desse modo, pôde-se concluir que, apesar da necessidade de mais estudos nesta área, é interessante a utilização de um teste rápido para a investigação do tempo correto de revacinar o animal, a fim de diminuir os efeitos colaterais que a vacinação excessiva pode causar, bem como promover a evolução da medicina veterinária.

**Palavras-chaves:** imunização, revacinação, protocolos vacinais.

## 1. Introdução

A vacinação é uma das principais ferramentas na prevenção das doenças infecciosas, de acordo com as diretrizes da World Small Animal Veterinary Association (WSAVA), a qual define a importância das vacinas e as diferenças entre imunizantes essenciais e não essenciais. As vacinas essenciais são aquelas que todo animal de companhia, independentemente da localização ou estilo de vida, deve receber para proteção contra infecções que causem morbidade significativa ou doença grave ou fatal. Já as vacinas não essenciais, são aquelas consideradas desnecessárias para animais com mínimo risco de exposição aos agentes infecciosos protegidos pela vacina, sendo recomendadas apenas para animais em estilo de vida ou localização geográfica de risco (Day et al., 2016).

Vacinas contra as doenças cinomose (CDV), hepatite infecciosa (ICH/CAV), parvovirose (CPV2) e raiva são consideradas essenciais por serem patologias com grande morbidade e mortalidade (Day et al., 2016; Labarthe et al., 2016). Neste sentido, a parainfluenza canina, leptospirose, tosse dos canis, leishmaniose visceral canina, giardíase e coronavirose entram no grupo de imunizantes não essenciais (Schultz, 2000; Day et al., 2010).

O agente da cinomose é o *Morbilivirus canino*, sendo uma doença altamente contagiosa, que possui tropismo por vários sistemas do animal (respiratório, nervoso, cutâneo, digestivo), causando uma importante imunossupressão ao chegar nas vias linfática e sanguínea (Beineke et al., 2015; Martinez-Gutierrez e Ruiz-Saenz, 2016). Enquanto que o vírus da parvovirose canina, é responsável por comprometer células gastrointestinais, medula óssea, tecidos linfóides e cardiomiócitos (Decaro et al., 2007).

Apesar do desenvolvimento e administração de vacinas contra cepas de parvovirus, a doença ainda é uma das causas mais comuns de morbidade e mortalidade em cães jovens em todo o mundo (Mylonakis et al., 2016). Além desses agentes, a hepatite infecciosa canina é causada pelo adenovírus canino tipo 1, sendo os principais sinais clínicos a febre, letargia, vômito, diarreia hemorrágica, conjuntivite, petéquias e “olho azul” (Caudel et al., 2005), onde a imunidade vacinal já é comprovada por 3 anos (Ettinger et al., 2022).

Na rotina das clínicas brasileiras, o protocolo vacinal de cães é realizado com o imunizante óctupla (V8), que confere proteção contra seis doenças, ou déctupla (V10), com proteção para essas mesmas infecções, além de mais dois sorovares da leptospirose (Jericó e Kogika, 2023).

Não se deve negar a existência de debates sobre estes protocolos, devido à falta de conhecimento sobre a duração da imunidade dos animais (Nelson e Couto, 2023). pois estes devem ser feitos de acordo com a necessidade de cada paciente, o que leva a uma diminuição do potencial de reações adversas vacinais (Schultz, 2006). Sendo assim, o objetivo deste estudo foi investigar a titulação de anticorpos para CAV/ICH, CDV e CPV2 em 120 cães, que se encontravam em diferentes etapas de vacinação, com o propósito

de entender melhor sobre a durabilidade destes compostos no organismo do animal e diminuir os efeitos colaterais da aplicação exacerbada deles.

## 2. Materiais e Métodos

O estudo foi realizado nas dependências da Clínica Veterinária Escola do Centro Universitário Univel, localizado na cidade de Cascavel - Paraná, após avaliação e aprovação do projeto pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) sob número 015/2022. Ao todo, 120 cães foram incluídos na pesquisa, após autorização de seus tutores através do termo de consentimento livre esclarecido, sendo os animais submetidos a coleta sanguínea para obtenção de soro.

O critério de inclusão na pesquisa foi de animais que se enquadravam nos parâmetros de 12 a 60 meses ou mais de tempo sem realizar a revacinação, sendo que não foram levados em consideração os parâmetros de idade, raça e sexo. Estes animais deveriam ter recebido o primeiro protocolo completo de vacinação, que de acordo com as recomendações do Grupo de Diretrizes de Vacinação da WSAVA 2020, que deve ser iniciado às 6 ou 7 semanas de idade, com uma série de quatro vacinas essenciais primárias, possuindo intervalos de 21 a 28 dias entre as doses, o que fora comprovado através da carteira de vacinação.

Inicialmente, todos os animais passaram por avaliação clínica por um profissional veterinário, sendo obtidos dados pertinentes ao histórico de doenças prévias e imunização, o que possibilitou a divisão dos mesmos em quatro grupos experimentais, sendo eles: Grupo 1 (G1): entre 12 e 23 meses da última vacinação; Grupo 2 (G2): entre 24 e 35 meses; Grupo 3 (G3): entre 36 e 47 meses; Grupo 4 (G4): entre 48 e 60 meses ou mais da última vacinação.

Durante os atendimentos, os animais foram submetidos a coleta sanguínea, com posterior armazenamento das amostras em tubo ativador de coágulo (utiliza-se o plasma para sorologia), ou em tubo com EDTA (sangue total) e depois acondicionados sob refrigeração a 4°C até seu processamento.

Para determinar o nível de anticorpos IgG para ICH/CAV, CPV2 e CDV, utilizou-se o teste rápido VacciCheck Parvovirose & Cinomose & Hepatite®, ferramenta que avalia o estado da imunidade dos cães em relação as três doenças, determinando o título de IgG após a vacinação. A metodologia para realização do teste foi seguida conforme recomendações em bula do fabricante.

O resultado deste recurso é medido em escores de S0 a S6, conforme demonstra a Tabela 1. Os cães foram considerados protegidos quando apresentaram resultados entre S3 e S6, escore de S2 a S0 foram considerados sem proteção.

ECORE	NÍVEL DE PROTEÇÃO	INTERPRETAÇÃO
S0	Baixa	Revacinar
<S1	Baixa	Revacinar
S1-S2	Baixa	Revacinar
S3-S4	-	Vacinado e apresentando anticorpos contra os 3 vírus -Nível ideal de proteção
S5-S6	-	Vacinado e apresentando anticorpos contra os 3 vírus -Nível ideal de proteção

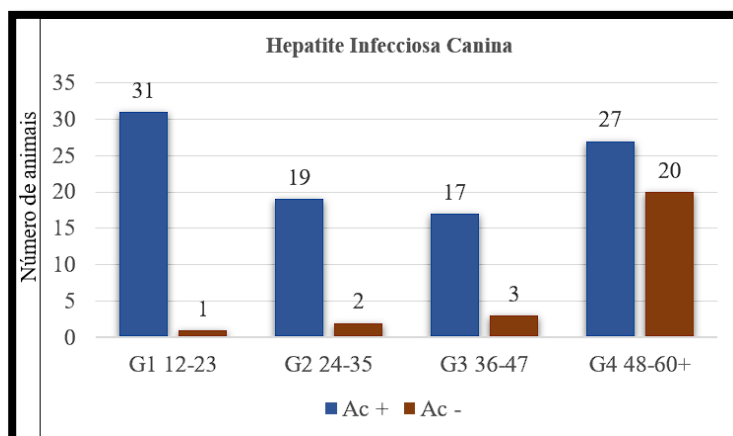
**Tabela 1** – Escores S0 a S6, nível de proteção e interpretação correspondentes do teste VacciCheck Parvovirose & Cinomose & Hepatite®

**Fonte:** Biogal Galed Laboratories Acs. Ltd. Bula do teste Vaccicheck®. 2014.

## 3. Resultados

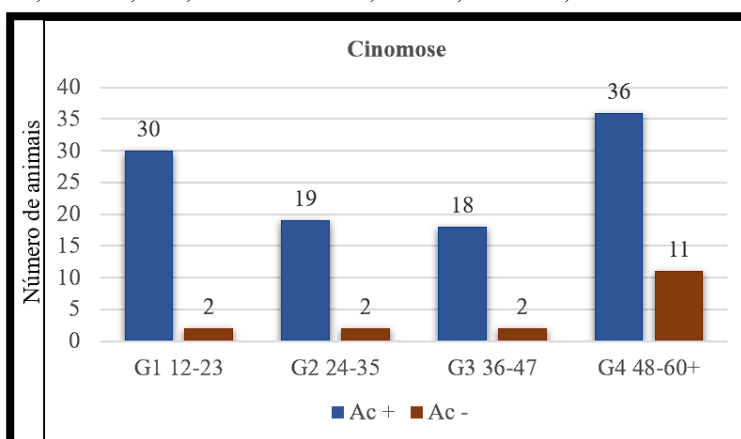
Os 120 animais participantes do projeto foram divididos em quatro grupos, onde o G1 incluiu 32 animais, G2, 21 animais, G3, 20 animais e o G4 possuindo 47 animais.

É possível observar na Figura 1 que em relação a ICH/CAV, das 120 amostras (100%), 94 tiveram presença de anticorpos (Ac) contra esse patógeno (78,3%) e 26 cães apresentaram resultado negativo (21,7%). Separando-os em grupos, o G1 demonstrou 96,87% protegidos e 3,12% sem proteção; G2: 90,47% protegidos e 9,52% sem proteção; G3: 85% protegidos e 15% sem proteção; G4: 57,44% protegidos e 42,55% sem proteção.



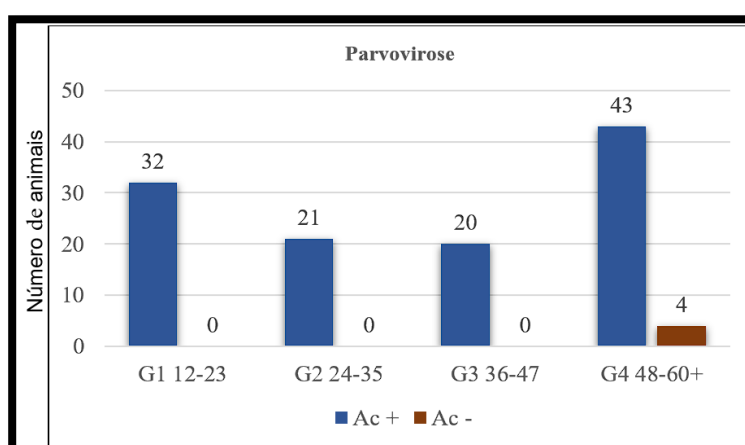
**Figura 1** – Número de cães soropositivos e soronegativos para hepatite infecciosa canina versus meses decorridos desde a última vacinação

Com relação à pesquisa de anticorpos para cinomose (Figura 2), obteve-se um resultado de 103 animais protegidos (85,8%), contra 17 desprotegidos (14,2%) e, ao dividi-los em grupos, correlacionando os positivos e negativos, respectivamente, observou-se: G1: 93,75% e 6,25%; G2: 90,47% e 9,52%; G3: 90% e 10%; G4: 76,59% e 23,4%.



**Figura 2** – Número de cães soropositivos ou soronegativos para cinomose canina versus meses decorridos desde a última vacinação

Já em relação a parvovirose canina, da totalidade de indivíduos, observou-se que 116 animais (96,6%) tiveram anticorpos séricos e somente 4 (3,3%) não atingiram o controle (Figura 3). Separando-os em grupos, é visível que: G1: 100% protegidos e 0% sem proteção; G2: 100% protegidos e 0% sem proteção; G3: 100% protegidos e 0% sem proteção; G4: 91,48% protegidos e somente 8,5% sem proteção.



**Figura 3** – Número de cães soropositivos ou soronegativos para parvovirose canina versus meses decorridos desde a última vacinação

#### 4. Discussão

Atualmente a recomendação do WSAVA sobre a revacinação de cães é a cada três anos ou quando o animal não apresente títulos de anticorpos contra as doenças presentes nas vacinas essenciais, as quais foram estudadas nesta pesquisa. Para conhecer os níveis de anticorpos dos animais, são necessárias aplicações de testes sorológicos (Steagall et al., 2020). O teste VacciCheck Parvovirose & Cinomose & Hepatite® utilizado no presente estudo, pode ser aplicado tanto para obtenção do diagnóstico das três doenças testadas, quanto para avaliação do nível de proteção delas. Para diagnóstico deve ser aplicado em animais sem histórico vacinal prévio, o que não é o caso dos pacientes deste estudo, onde a finalidade foi determinar a concentração de anticorpos presentes no soro ou sangue total para a avaliação da proteção do animal. Por ser um teste rápido e sem a necessidade de equipamentos para execução, o profissional pode utilizá-lo na própria clínica, facilitando o resultado e a tomada de decisões.

Pôde-se observar com os resultados da presente pesquisa, níveis satisfatórios de anticorpos protetores na maioria da população estudada. Os grupos G1 e G2 compreenderam amostras de animais sem revacinação em até três anos, o que correspondeu a animais que não necessitavam de revacinação conforme a recomendação do WSAVA, 2020. Analisando os resultados destes grupos, notou-se para hepatite infecciosa canina uma porcentagem de 5,6% não protegidos. Já para cinomose, 7,54% de animais não protegidos nos dois primeiros grupos. Comparando estas porcentagens satisfatórias com um estudo realizado no Reino Unido em 2017 com 486 cães, o qual também utilizou o padrão outro do kit VacciCheck®, notou-se que o grupo dos animais com até 35 semanas de atraso vacinal, tiveram somente 2,7%, em relação a CAV, um resultado negativo do teste, assim como 4,3% para CDV e 1,5% para CPV2, fato que reafirma a duração de anticorpos por 3 anos na grande maioria dos animais (Killey et al., 2017).

Os cães que não apresentaram anticorpos suficientes devem ser analisados individualmente, pois há vários motivos que podem explicar essa deficiência, ou por ter uma baixa soroconversão após a vacinação, ou por uma disfunção imunológica que prejudique a produção de anticorpos e/ou a memória de exposição aos antígenos da vacina, onde a neutralização do antígeno vacinal por anticorpos maternos pode ser a causa mais comum (Vila Nova, 2017). Desta forma, pode-se pensar também em alguma doença genética não responsiva e talvez um falso-negativo, dois eventos raros, pois o kit VacciCheck Parvovirose & Cinomose & Hepatite® tem a sensibilidade de 88 a 100% (quão bem identifica os soropositivos pelo padrão-ouro) e especificidade de 92 a 100% (quão bem discrimina os soronegativos pelo padrão-ouro) (ACS., 2014).

Já G3 e G4 corresponderam a 34,32% de animais não protegidos para hepatite viral canina, sendo que 29,8% corresponderam apenas ao grupo 4. Já para cinomose, G3 e G4 corresponderam 19,4% de animais não protegidos para a doença, visto que 16,4% corresponderam apenas ao grupo 4. Em comparação ao Reino Unido, somente 7% dos animais com mais de 36 semanas de atraso vacinal não eram protegidos contra essas doenças (Killey et al., 2017). Após a apresentação destes dados, seria interessante a realização de mais estudos na área, para que talvez futuramente, a recomendação para a revacinação seja de 4 anos. Para parvovirose canina 100% dos animais dos grupos 1, 2 e 3 estavam protegidos e apenas 8,51% do grupo 4 não apresentaram anticorpos suficientes. Ao comparar com o estudo europeu anteriormente citado, dos 486 cães estudados somente, 1,6% não possuíam anticorpos. Este resultado pode estar relacionado ao fato das vacinas contra a parvovirose possuírem um antígeno altamente imunogênico, mas que na senilidade, os animais podem passar por um período de imunossenescência, tornando-os mais suscetíveis as doenças infecciosas (Decaro et al., 2020). Outro ponto seria a imunidade de rebanho que pode ser uma causa indireta dessa alta taxa de titulação, pois a grande prevalência da patologia no local de realização do estudo faz com que o hábito da vacinação anual ainda seja bem difundido (Killey et al., 2017).

O hábito de testar os animais antes da vacinação não é uma prática muito disseminada no Brasil e com os resultados obtidos neste estudo, podemos observar a importância de adquirir novas práticas na medicina veterinária, afim de adaptar o protocolo vacinal de acordo com a necessidade do animal e evitar possíveis reações adversas (Day et al., 2020). Estas reações estão relacionadas a quaisquer efeitos indesejados associados a administração de um produto vacinal, podendo ser toxicidade, lesões, reações de hipersensibilidade (Day et al., 2014). Outros fatores como idade, sexo, raça, status imunológico e condições de saúde podem influenciar no seu aparecimento (Harper e Flanagan, 2018).

Os eventos de toxicidade são leves e transitórios, causando mal-estar, dor no local de aplicação, letargia, febre baixa, inapetência e reações de hipersensibilidades I, II, III, IV (AAHA/AVMA, 2011; Tizard, 2014). Deste modo, hipersensibilidades do tipo I, ocorrem quando o animal produz a imunoglobulina E (IgE) em resposta não somente ao antígeno imunizante, mas também aos antígenos que são coadjuvantes nos produtos vacinais (Tizard, 2014). Hipersensibilidades tipo II, têm a participação de imunocomplexos associados a anticorpos IgM e/ou IgG que são ativadores da cascata de complemento, que por sua vez, atingem a membrana celular de diversos tecidos. Essas reações podem causar anemia hemolítica autoimune e poliartrite (Mellanby et al., 2004). Já as reações de hipersensibilidade do tipo III, acontecem devido ao depósito de imunocomplexos no endotélio vascular, causando ataque imunológico, vasculite e em relação a CAV alterações nos olhos dos cães (Angélico e Pereira, 2012). No tipo IV, as reações mais comuns são os granulomas no local da aplicação da vacina (Rashid et al., 2009; Tizard, 2014).

Essas reações adversas podem ser um problema a certo grupo de animais, isto porque no processo de produção das vacinas, os adjuvantes variam de acordo com os fabricantes, mas tipicamente não é possível que esses antígenos virais sejam completamente purificados, levando a problemas em pacientes atópicos pela sua rápida produção de IgE, que acontecerá a cada revacinação (Gershwin, 2018). Há ainda, evidências limitadas que alegam a relação da vacinação excessiva com o desenvolvimento de doenças autoimunes (Tizard, 2014), haja vista que alguns produtos vacinais contêm adjuvantes a base de alumínio, os quais podem modificar epítopos autógenos, que não serão reconhecidos pelos linfócitos T, onde o organismo produzirá os autoanticorpos. Porém, esta é uma discussão controversa, visto que outros alimentos e até mesmo a água possuem este metal (Guimarães et al., 2015). Com esses

estudos novos sobre a imunização de cães no Brasil, é necessária a atualização do mercado brasileiro em relação a comercialização de imunizantes monovalentes, bivalentes e trivalentes, pois esta prática já é aplicada em países como Estados Unidos, Canadá, Oceania e Europa (Souza et al., 2022).

O uso de vacinas essenciais bivalentes ou trivalentes, separadas das vacinas não essenciais, seria o ideal para ter flexibilidade ao vacinar os animais de acordo com as diretrizes do WSAVA. É preferível administrar múltiplas injeções de vacinas com menos antígenos, a dar uma única injeção de uma vacina com múltiplos componentes, contendo antígenos que são desnecessários e/ou não recomendados para aquele animal (Steagall et al., 2020). A revacinação com tempo maior de 12 meses ainda gera muitas discussões entre os profissionais da área, devido ao receio da população apresentar menor procura por imunização e contribuir para um aumento no número de doentes por baixa imunidade de rebanho (Day et al., 2020). Por outro lado, apesar desta insegurança, pode-se supor que novos produtos serão oferecidos ao mercado para atingir a necessidade da evolução da medicina veterinária, substituindo os produtos que agora são utilizados, colocando em questão o treinamento dos profissionais para o entendimento dos efeitos colaterais do uso indiscriminado da vacinação, bem como a utilização dos testes de titulação de anticorpos antes do cão ser vacinado e de acordo com sua necessidade, otimizando o trabalho do profissional e mantendo a ética e a saúde dos pacientes em dia.

## 5. Conclusão

Os testes sorológicos, como os realizados com kits rápidos nas clínicas, podem identificar os poucos cães que não respondem a um antígeno vacinal específico, os quais devem ser revacinados. Esta pesquisa apresentou resultados satisfatórios da titulação de anticorpos para CAV, CDV e CPV2 nos cães que estavam com até 47 meses sem vacinação, onde em alguns casos foi possível notar uma soroproteção de até 60 meses após a última imunização. Desta forma, é importante enfatizar que o protocolo deve ser individualizado de acordo com a necessidade de cada animal.

**Agradecimentos:** Agradecemos ao Centro de Pesquisa e Extensão (CPE) do Centro Universitário Univel. O financiamento para a realização do estudo foi fornecido pelo CPE e pela Biogal Galed Laboratories, através da empresa VP Diagnóstico.

## 6. Referências

- AAHA/AVMA Preventive Healthcare Guidelines. (2011). <https://www.aaaha.org/aaaha-guidelines/preventive-healthcare/summary/>.
- ACS. Biogal Galed Laboratories. Parvovirose & cinomose & hepatite IgG. Bula Teste Vaccicheck ®. 2014.
- Angélico S.M.R., Pereira C.A.D. (2012). Novas diretrizes vacinais para cães - uma abordagem técnica e ética. *Biblioteca Virtual em Saúde*. 17, 68-80. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/vti-11008>
- Beineke A., Baumgärtner W., Wohlsein V. (2015). Cross-species transmission of canine distemper virus-an update. *ScienceDirect - One Health*. 1, 49-59. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2015.09.002>
- Caudell D., Confer A.W., Fulton R.W., Berry A., Saliki J.T., Fent G.M., Ritchey J.W. (2005). Diagnosis of infectious canine hepatitis virus (CAV-1) infection in puppies with encephalopathy. *Journal of veterinary diagnostic investigation: official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians*. 17, 1-93. <https://doi.org/10.1177/104063870501700111>
- Day M.J., Horzinek M.C., Schultz R.D. (2010). WSAVA Guidelines for the Vaccination of Dogs and Cats. *Journal of Small Animal Practice*. 51, 1-32. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2010.00959a.x>
- Day M.J., Karkare U., Schultz R.D., Squires R., Tsujimoto H. (2014). Recommendations on vaccination for Asian small animal practitioners: a report of the WSAVA Vaccination Guidelines Group. *Journal Of Small Animal Practice*. 56, 77-95. <https://doi.org/10.1111/jsap.12272>
- Day M.J., Horzinek M.C., Schultz R.D., Squires R.A. (2016). WSAVA Guidelines for the vaccination of dogs and cats. *Journal of Small Animal Practice*. 57, 3-33. [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jsap.2\\_12431](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jsap.2_12431)
- Day M.J., Crawford C., Marcondes M., Squires R.A. (2020). Recomendações sobre a vacinação para médicos veterinários de pequenos animais da América Latina: um relatório do Grupo de Diretrizes de Vacinação da WSAVA. 247, 1-39. <https://wsava.org/wp-content/uploads/2020/08/Recommendations-on-vaccination-for-Latin-American-small-animal-practitioners-Portuguese.pdf>
- Decaro N., Campolo M., Elia G., Buonavoglia D., Colaianni M.L., Lorusso A., Mari V., Buonavoglia C. (2007). Infectious canine hepatitis: An “old” disease reemerging in Italy. *ScienceDirect- Research in Veterinary Science*. 83, 269-273. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2006.11.009>
- Decaro N., Buonavoglia C., Barrs V.R. (2020). Canine parvovirus vaccination and immunisation failures: Are we far from disease eradication? *Science Direct- Veterinary Microbiology*. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2020.108760>
- Ettinger S. J., Feldman E. C., Côté E. Tratado de Medicina interna veterinária: Doenças do cão e do gato. 8a Edição. Guanabara Koogan; 2022.
- Gershwin L.J. (2018). Adverse Reactions to Vaccination: From Anaphylaxis to Autoimmunity. *The Veterinary clinics of North America Small animal practice*. 48, 279-290. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2017.10.005>
- Guimarães L.E., Baker B., Perricone C., Shoenfeld Y. (2015). Vaccines, adjuvants and autoimmunity. *ScienceDirect*

- Pharmacological research. 100, 190-209.  
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.08.003>
- Harper A., Flanagan K. L. (2018). Effect of sex on vaccination outcomes: important but frequently overlooked. *ScienceDirect- Current Opinion in Pharmacology*. 41, 122-127.  
<https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.05.009>
- Jericó M.M.P., Kogika M.M. *Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos*. 2a Edição. Roca; 2023.
- Killey R., Mynors C., Pearce R., Nell A., Prentis A., Day MJ. (2017). Long-lived immunity to canine core vaccine antigens in UK dogs as assessed by an in-practice test kit. *The Journal of small animal practice*. 59, 27-31.  
<https://doi.org/10.1111/jsap.12775>
- Labarthe N., Merlo A., Almeida F.M., Costa R., Dias J., Morais H.A., Guerrero, J. (2016). COLAVAC/FIAVAC– Estratégias para vacinação de animais de companhia: cães e gatos. *Issuu*. 124, 114-120.  
[https://issuu.com/clinicavet/docs/clinica\\_veterinaria\\_124\\_114-120](https://issuu.com/clinicavet/docs/clinica_veterinaria_124_114-120)
- Martinez-Gutierrez M., Ruiz-Saenz J. (2016). Diversity of susceptible hosts in canine distemper virus infection: a systematic review and data synthesis. *BMC Veterinary Research*. 78, 1-11. Disponível em:  
<https://bmcvetres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12917-016-0702-z>
- Mellanby R.J., Holloway A., Chantrey J., Herrtage M.E., Dobson J.M. (2004). Immune-mediated haemolytic anaemia associated with a sarcoma in a flat-coated retriever. *The Journal of small animal practice*. 45, 4-21.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14756205/>
- Mylonakis M., Kalli I., Rallis T. (2016). Canine parvoviral enteritis: an update on the clinical diagnosis, treatment, and prevention. *Veterinary Medicine: Research and Reports*. 7, 91-100.  
<https://doi.org/10.2147/VMRR.S80971>
- Nelson R. W., Couto C. G. *Medicina interna de pequenos animais*. 6a Edição. Guanabara Koogan. 2023.
- Rashid A., Rasheed K., Asim M., Hussain A. (2009). Risks of vaccination: a review. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*. 15, 19-27.  
<https://doi.org/10.1590/S1678-91992009000100003>
- Schultz R. D. *Considerations in Designing Effective and Safe Vaccination Programs for Dogs*. Ithaca, United States: Carmichael L. 2000.
- Schultz R.D. (2006). Duration of immunity for canine and feline vaccines: a review. *ScienceDirect- Veterinary microbiology*. 117, 75-79.  
<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2006.04.013>
- Souza L.C., Campos G.O., Vieira G.F.A., Braga Í.A. (2022). XV Encontro de iniciação científica-Anais da Semana Universitária e Encontro de Iniciação Científica. <https://publicacoes.unifimes.edu.br/index.php/anais-semana-universitaria/article/view/1388/1121>
- Steagall P.V., Pelligand L., Page S.W., Bourgeois M., Weese S., Manigot G., Dublin D., Ferreira J.P., Guardabassi L. (2020). The World Small Animal Veterinary Association (WSAVA): List of Essential Medicines for Cats and Dogs. *The Journal of small animal practice*. 61, 162-176.  
<https://doi.org/10.1111/jsap.13135>
- Tizard IR. *Imunologia Veterinária: introdução*. Roca E, editor. 2014.
- Vila Nova A.B.M.M. (2017). Avaliação da resposta imunitária humoral induzida pela vacinação para esgana e parvovirose caninas. Universidade de Lisboa. 96p.  
<http://hdl.handle.net/10400.5/13950>