

**AVALIAÇÃO DA IMUNIDADE ATIVA DE CÃES PRIMOVACINADOS
(FUENZALIDA & PALÁCIOS) NO INTERVALO DE CAMPANHAS ANUAIS DE
VACINAÇÃO CONTRA A RAIVA NO MUNICÍPIO DE BOTUCATU/SP**

**ACTIVE IMMUNE EVALUATION IN PRIMO VACCINATED DOGS
(FUENZALIDA & PALÁCIOS) IN THE RANGE OF ANNUAL VACCINATION
CAMPAIGNS AGAINST RABIES IN BOTUCATU/SP**

Selene Daniela BABBONI

Pós-graduanda. Planejamento em Saúde Animal e Saúde Pública – Departamento de
Higiene Veterinária e Saúde Pública, FMVZ, UNESP, Botucatu, SP, Brasil.

Hení Falcão da COSTA

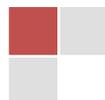
Pós-graduanda Laboratório de Endocrinologia Animal, Departamento de Apoio, Produção
e Saúde Animal, Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba, UNESP, Araçatuba, SP,
Brasil.

Luzia de Fátima Alves MARTORELLI

Centro de Controle de Zoonoses da Prefeitura do município de São Paulo, Laboratório de
Zoonoses e Doenças Transmitidas por Vetores, São Paulo, SP, Brasil

Ana Paula de Arruda Geraldês KATAOKA

Centro de Controle de Zoonoses da Prefeitura do município de São Paulo, Laboratório de
Zoonoses e Doenças Transmitidas por Vetores, São Paulo, SP, Brasil



Cassiano VICTORIA

Professor Doutor de Planejamento em Saúde Animal e Saúde Pública – Departamento de Higiene Veterinária e Saúde Pública, FMVZ, UNESP, Botucatu, SP, Brasil

Carlos Roberto PADOVANI

Professor Doutor do Departamento de Bioestatística, Instituto de Biociências, UNESP, Botucatu, SP, Brasil.

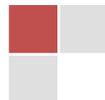
José Rafael MODOLO

Professor Doutor de Planejamento em Saúde Animal e Saúde Pública – Departamento de Higiene Veterinária e Saúde Pública, FMVZ, UNESP, Botucatu, SP, Brasil. Departamento de Higiene Veterinária e Saúde Pública, FMVZ, UNESP, Distrito de Rubião Júnior, s/n, Botucatu, SP, 18.618-970, Caixa Postal 524, CEP 18618-000, Botucatu, SP, Brasil. Tel: 14-38802095. E-mail: jrmodolo@fmvz.unesp.br

RESUMO

A Raiva é uma zoonose de distribuição mundial, com prognóstico fatal em quase 100% dos casos. O controle da Raiva em animais de companhia por meio da vacinação em massa deve culminar na quebra do elo epidemiológico. Com o objetivo de avaliar a imunidade ativa de cães primovacinaados na zona urbana do município de Botucatu/SP, foram analisados 576 soros, colhidos em cinco momentos diferentes. A técnica utilizada para quantificação dos títulos de anticorpos antirrábicos neutralizantes foi à inibição de focos de fluorescência rápida. Os resultados permitiram concluir que do total dos cães, apenas 54,7% tiveram título protetor após 12 meses.

Palavras-chave: Raiva; cães; campanha anual de vacinação; RFFIT; saúde pública.



ABSTRACT

Rabies is a worldwide zoonoses, with fatal prognosis in almost 100% of the cases. Rabies control in companion animals by mass vaccination must culminate in the break of the epidemiological link. The aim of the present study was to evaluate the active immunity of primo vaccinated dogs in urban area of Botucatu/SP, using 576 serum samples, collected in five different moments. The technique used to quantify antibodies titers against rabid virus was rapid fluorescent focus inhibition test. Results conclude that from all dogs, 54.7% had protector titer after 12 months.

Key words: rabies; dogs; annual vaccination campaign; RFFIT; public health.

INTRODUÇÃO

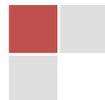
Apesar de toda evolução tecnológica ocorrida nas últimas décadas a Raiva, continua sendo uma doença que ainda é preocupação mundial (MODOLO, 2011). A Raiva existe há mais de quatro mil anos e é considerada a primeira enfermidade que os animais, no caso, o cão, poderiam transmitir aos seres humanos, com severidade de ser praticamente 100% letal (ACHA & SZYFRES, 2003).

No Brasil, a Raiva é considerada uma doença endêmica, com distribuição epidemiológica bastante heterogênea, diretamente relacionada às condições socioeconômicas e culturais, (ALMEIDA et al., 1997; SCHENEIDER et al., 1996; LAZARINI, 2003). A raiva no mundo causa de 40 a 70 mil óbitos e, aproximadamente, 15 milhões de pessoas recebem o tratamento antirrábico pós-exposição.

No período de 1990 a 2009, foram registrados no Brasil 574 casos de Raiva humana, nos quais, até 2003, a principal espécie agressora foi o cão. A partir de 2004, o morcego passou a ser o principal transmissor no Brasil. O número de casos humanos em que o cão é fonte de infecção diminuiu significativamente de 50, em 1990, para nenhum, em 2008, e dois no Maranhão, em 2009. Na distribuição dos casos de Raiva quanto aos animais transmissores no período de 1990 a 1995, o cão foi o responsável por 71% dos

Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária é uma publicação semestral da Faculdade de Medicina veterinária e Zootecnia de Garça - FAMED/FAEF e Editora FAEF, mantidas pela Associação Cultural e Educacional de Garça - ACEG. CEP:

17400-000 - Garça/SP - Tel.: (0**14) 3407-8000



casos, seguido pelo morcego (14%) e pelo gato (5%). Já no período de 1996 a 2001, o cão participou de 81%, enquanto o morcego, o gato e animais silvestres terrestres (sagui e mão-pelada) contribuíram com 5% cada um. Entre 2002 e 2009, o morcego foi responsável por 63,8% dos casos e o cão por 30,2% (BRASIL, 2011)

No estado de São Paulo, o último óbito humano foi em 2001, na cidade de Dracena, com a transmissão ocorrida pelo gato da vítima, que não havia sido vacinado, cuja cepa de variante 3 era compatível com *Desmodus rotundus* (BRASIL, 2012). Já no município de Botucatu, em 1985, fora diagnosticado o último caso de Raiva canina (MODOLO, 2011).

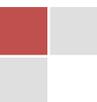
O procedimento mais eficaz para a prevenção da Raiva nos cães é a vacinação, com vacinas que induzam títulos de anticorpos antirrábicos protetores ($\geq 0,5$ UI/mL) e, conseqüentemente, proteção aos seres humanos.

O município de Botucatu/SP foi provavelmente pioneiro no Programa de Controle da Raiva no estado de São Paulo, com um programa já instituído composto de: vacinação em massa e captura e educação nas escolas (MODOLO, 2011). No ano de 2010, o projeto intitulado “42 anos de planejamento de campanhas de vacinação anual contra a Raiva canina em Município”, recebeu o prêmio regional do Melhor evento do Dia Mundial contra a Raiva na América Latina e Caribe (MODOLO, 2011).

No entanto, estudos realizados no Brasil tem revelado que apesar de mesmo existindo uma campanha anual de vacinação contra a Raiva, muitos são os animais que não apresentam títulos de anticorpos antirrábicos protetores ($\geq 0,5$ UI/mL) quando vacinados com vacina do tipo Fuenzalida e Palácios (RIGO & HORNER, 2006; TEEPSUMETHANON et al., 1991; ALMEIDA et al., 1997). A avaliação de animais primovacinaados a partir de três meses de idade e com dose de reforço vacinal após 30 dias da primovacinação não foi relatada. Portanto, acredita-se que o presente estudo irá contribuir para a profilaxia da Raiva, no que se refere à descrever o perfil da resposta da vacina Fuenzalida & Palácios modificada em cães avaliados em diferentes momentos após a primovacinação e reforço vacinal ao longo de 12 meses e analisar a associação de títulos de anticorpos antirrábicos, com sexo e regiões geográficas do Município.

Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária é uma publicação semestral da Faculdade de Medicina veterinária e Zootecnia de Garça - FAMED/FAEF e Editora FAEF, mantidas pela Associação Cultural e Educacional de Garça - ACEG. CEP:

17400-000 - Garça/SP - Tel.: (0**14) 3407-8000



MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi realizado em 2009 durante a 41^a Campanha Anual de Vacinação contra a Raiva de cães e gatos na zona urbana do município de Botucatu, São Paulo, Brasil (22,88583° latitude sul; 48,445° longitude oeste). Considerou-se para a determinação do tamanho amostral o nível de 95% de confiança juntamente a um erro de estimação da ordem de 10% associado a participação casual do animal (SILVA, 1998). Desta forma, o estudo envolveu 576 cães com a idade acima de três meses, nunca antes vacinados contra a raiva, independente de raça, idade ou sexo escolhidos aleatoriamente para a colheita de sangue.

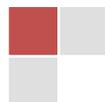
Foram escolhidos postos de vacinação localizados nos bairros Jardim Continental e Jardim Monte Mor pertencentes à região Norte, Cohab II, Jardim Peabiru e Jardim Brasil da região Leste, Vila São Luiz, CECAP e Jardim Nossa Senhora da Penha da região Central, Parque 24 de maio e Cohab I da região Sul e Parque Marajoara, Rubião Júnior e Vila Real da região Oeste do município de Botucatu/SP, Brasil. As amostras foram colhidas de maneira que houvesse representação proporcional de animais em cada uma das cinco regiões setoriais do Município, resultando em uma melhor acurácia do número amostral.

As amostras foram colhidas durante cinco momentos no período de estudo, quais são: 0 (primeira dose vacinal), 1 [30 dias após primovacinação (dap) e segunda dose vacinal], 2 (60 dap), 3 (180 dap) e 4 (360 dap). Trinta dias após a primovacinação (momento 1) os cães receberam o reforço vacinal com o mesmo tipo de vacina (Fuenzalida Modificada – Instituto de Tecnologia do Paraná - TECPAR[®]).

O estudo caracterizou-se como longitudinal composto por um único grupo experimental, visto que não é permitida a formação de um grupo controle (animais não vacinados em campanha de população em massa contra a raiva) no Município de acordo com a Lei nº 4904; art. 78; 2008 (BRASIL, 2008). A pesquisa contou com a aprovação do Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – UNESP – Campus Botucatu, sob protocolo nº 64/2009. Animais extremamente

Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária é uma publicação semestral da Faculdade de Medicina veterinária e Zootecnia de Garça - FAMED/FAEF e Editora FAEF, mantidas pela Associação Cultural e Educacional de Garça - ACEG. CEP:

17400-000 - Garça/SP - Tel.: (0**14) 3407-8000



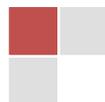
agressivos, visivelmente debilitados e de histórico vacinal duvidoso, foram excluídos da pesquisa. A vacina utilizada no estudo foi a Fuenzalida & Palácios modificada (TECPAR®), partida 187/08, dose de 2 mL por via subcutânea, O lote foi fabricado em 16/12/08, enviado ao Lanagro em 27/12/08 e liberado em 06/03/09 a titulação(NIH) ficou em 3,06 UI/dose.

A dosagem sérica de anticorpos neutralizantes para a raiva foi realizada no Centro de controle de Zoonoses da cidade de São Paulo pela Técnica de Inibição de Focos de Fluorescência Rápida (RFFIT) segundo Smith et al., (1973) modificada por Zalan et al. (1979). Foi considerado título protetor os animais que obtiveram anticorpos antirrábicos neutralizantes ≥ 0.5 UI/mL (WHO, 1992). Para a quantificação das ocorrências do título protetor considerou-se as distribuições de frequências das respostas e as porcentagens de variação entre os períodos de colheitas sorológicas em relação ao momento inicial. Todas as discussões foram realizadas no nível de significância de 5% utilizando como procedimento estatístico inferencial, o teste de Goodman para contrastes entre e dentro de populações multinomiais (GOODMAN, 1964; 1965), e como procedimento descritivo distribuição de frequências e tabelas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A prevenção da Raiva animal é o instrumento mais importante no controle da Raiva humana nas áreas urbanas. As principais medidas de controle são vacinação de cães e gatos (por meio de campanhas de vacinação em massa) e controlar a população de cães errantes (por meio de esterilização e captura), realizados pela prefeitura (GRISI-FILHO et al., 2008). O objetivo das campanhas de vacinação é o de estabelecer, em curto espaço de tempo, uma barreira imunológica capaz de interromper a transmissão da Raiva na população canina de uma comunidade e o comprometimento das populações felina e humana (INSTITUTO PASTEUR, 1999).

Apesar da escassez na literatura disponível, ainda é possível encontrar trabalhos desenvolvidos objetivando verificar a concentração sérica de anticorpos antirrábicos em



cães. O presente estudo contou como fator diferencial a realização de colheitas de amostras sucessivas, em cães primovacinados a partir de três meses de idade, ao longo de um ano e contemplou todas as cinco regiões do Município para obter assim, uma amostragem representativa da população canina da zona urbana.

A baixa concentração de anticorpos após a vacinação de cães contra a Raiva tem sido relatada por alguns autores (HADDAD, 1985; TEPsumETHANON et al., 1991; SAGE et al., 1993). Rigo & Honer (2006) e Saddi (2010) sugeriram que muitos animais podem não estar protegidos no período compreendido entre uma campanha de vacinação e a seguinte. Germano et al. (1982) ao analisarem a resposta imune de cães primovacinados com a vacina Fuenzalida & Palácios, sem reforço da dose, observaram rápido declínio dos títulos de anticorpos com uma dose de vacina.

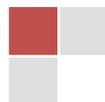
Características da população estudada

Um dos maiores entraves ao longo do experimento realizado a campo foi a perda de animais a cada colheita realizada, visto que os muitos cães morreram por diferentes motivos assim como fugas e serem vítimas de atropelamentos, segundo relatos dos proprietários. Ao todo foi registrada a perda de 207/576 (35,9%) cães durante o período de 12 meses, sendo 52/142 (36,6%) da região Norte, 45/111 (40,5%) da região Leste, 25/80 (31,3%) da região Central, 36/122 (29,5%) da região Sul e 49/121 (40,5%) da região Oeste.

Quanto ao sexo, ficou demonstrada uma homogeneidade de distribuição entre os cães amostrados, tendo-se 299/576 (51,9%) fêmeas e 277/576 (48,1%) machos. Em relação à idade, ficou demonstrado que do número de animais primovacinados amostrados, 496/576 (86%) tinham menos de um ano de idade.

Resposta sorológica dos cães amostrados

Comparando as regiões estudadas observou-se diferença significativa ($p < 0,05$) da região Norte em relação às demais, em que 32 (32,6%) cães não apresentaram título sérico protetor aos 180 dias após a primovacinação (Tabela 1).



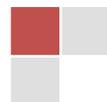
No presente estudo, a vacina utilizada foi semelhante a empregada por Hirayama et al. (1990), porém foi realizado um reforço vacinal após 30 dias. Foi observado que a queda do título sérico dos cães ($<0,5\text{UI/mL}$) apresenta diferenças significativas a partir dos 180 dias após a primovacinação, diferente do relatado por Hirayama et al. (1990), que concluíram que há uma queda acentuada na concentração sérica de anticorpos antirrábicos (40% - $p<0,05$) quatro meses após a vacinação (Tabela 1), indicando que há a necessidade da revacinação dos animais primovacinados.

Esta observação pode ser explicada pelo motivo que no Brasil, as campanhas em massa de vacinação contra a Raiva ocorrem apenas uma vez ao ano e os donos dos cães primovacinados durante as campanhas são orientados a levarem os animais após 30 dias a um posto fixo de vacinação no Município para receberem a dose de reforço. Porém essa mobilização raramente ocorre: ou por falta de tempo, ou por falta de conscientização do dono ou ainda pelo posto fixo ser distante da sua residência.

No momento 4 (360 dap), as regiões Norte (62,2%), Leste (48,5%) e Oeste (47,2%) apresentaram maiores número de cães sem título protetor, com relevância estatística ($p<0,05$), em relação às regiões Central (36,4%) e Sul (29,1%). Ademais, na região Norte verificou-se uma porcentagem significativa ($p<0,05$) de cães sem título protetor (Tabela 1).

Verificou-se igualdade estatística ($p<0,05$) nas respostas dos títulos protetores entre os sexos em todas as colheitas. A distribuição do título protetor entre fêmeas e machos, respectivamente, foi expressa da seguinte maneira: momento 1 (30dap), 238 (89,5%) e 222 (88,8%); momento 2 (60dap) 247 (100%) e 231 (99,6%); momento 3 (180dap) 184 (92,5%) e 154 (84,2%) e momento 4 (360dap) 110 (57%) e 92 (52,2%).

Semelhantemente ao estudo de Delgado e Cármenes (1997) foi demonstrado no presente projeto, que tanto machos como fêmeas não apresentaram diferenças significativas quanto à resposta da imunidade ativa frente à vacina Fuenzalida & Palácios. Dados que confrontam o estudo de Saddi (2010) que observou na campanha de vacinação antirrábica de Cuiabá/MS de 2008 diferença estatística em relação a variável sexo.



Ao serem discutidos os fatores determinantes da queda da concentração de anticorpos após a vacinação, o estado nutricional dos animais é sempre citado como interferente na indução e manutenção da resposta imune vacinal. Blancou et al. (1985) concluíram que tanto o estado sanitário como a ascendência genética influenciaram na resposta imune dos cães. Testaram também dois tipos de vacinas antirrábicas, a de cultura celular e a de tecido nervoso, concluindo que a resposta de anticorpos foi mais acentuada em animais bem nutridos independentemente da vacina utilizada.

No presente projeto, o escore de condição corporal dos animais não foi levado em consideração, por ser tratar de uma campanha de vacinação em massa. Todavia, dados verificados na Vigilância Ambiental em Saúde do Município demonstram que entre os bairros que foram realizados o experimento, os da região Norte e Leste são os que apresentam maiores índices de reclamações referentes a animais doentes. Em contrapartida, as demais regiões, Central, Sul e Oeste estão geograficamente mais próximas ao Canil Municipal, podendo-se inferir que os animais que se encontram nessas regiões tem mais facilidade de acesso ao Canil Municipal e também a orientações veterinárias gratuitas. Adicionalmente, o Canil encontra-se localizado na região Sul, apresentando esta maior conscientização da profilaxia da Raiva.*

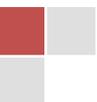


Tabela 1. Distribuição dos animais com ou sem título antirrábico considerado protetor (>0,5UI/mL) de acordo com a região ao longo de um ano, Botucatu/SP, 2011.

Região	Momento 1 (30dap)			Momento 2 (60dap)			Momento 3 (180dap)			Momento 4 (360dap)		
	(reforço vacinal)			Protetor	Não Protetor	Total	Protetor	Não Protetor	Total	Protetor	Não Protetor	Total
	Protetor	Não Protetor	Total									
Norte	115 (85,5) ^{aB}	18 (13,5) ^{aA}	133	124 (99,2) ^{aB}	1 (0,8) ^{aA}	125	66 (67,4) ^{aB}	32 (32,6) ^{bA}	98	34 (37,8) ^{aA}	56 (62,2) ^{bB}	90
Leste	89 (89,9) ^{aB}	10 (10,1) ^{aA}	99	91 (100,0) ^{aB}	0 (0,0) ^{aA}	91	66 (96,3) ^{bB}	4 (5,7) ^{aA}	70	34 (51,5) ^{aA}	32 (48,5) ^{bA}	66
Central	65 (91,5) ^{aB}	6 (8,5) ^{aA}	71	65 (100,0) ^{aB}	0 (0,0) ^{aA}	65	51 (92,7) ^{bB}	4 (7,3) ^{aA}	55	35 (63,6) ^{bB}	20 (36,4) ^{aA}	55
Sul	100 (89,3) ^{aB}	12 (10,7) ^{aA}	112	104 (100,0) ^{aB}	0 (0,0) ^{aA}	104	87 (100,0) ^{bB}	0 (0,0) ^{aA}	87	61 (70,9) ^{bB}	25 (29,1) ^{aA}	86
Oeste	91 (90,1) ^{aB}	10 (9,9) ^{aA}	101	94 (100,0) ^{aB}	0 (0,0) ^{aA}	94	67 (93,1) ^{bB}	5 (6,9) ^{aA}	72	38 (52,8) ^{aA}	34 (47,2) ^{bA}	72

Frequência absoluta e porcentagem (%)

Letras minúsculas (**vermelho**): comparação das regiões segundo resposta do título

Letras maiúsculas (**verde**): comparação dos animais com ou sem título antirrábico considerado protetor dentro de cada região avaliada

Valores seguidos de mesma letra minúscula ou maiúscula não diferem significativamente ao nível de 5% de significância.

Considerando que títulos séricos inferiores a 0,5 UI/mL não são suficientes para determinarem proteção imunológica contra a Raiva, no presente estudo, apenas 54,7% (202 animais) dos cães que receberam primeira dose seguida de reforço vacinal após um mês apresentaram concentrações de anticorpos antirrâbicos protetores após 12 meses.

CONCLUSÃO

De acordo com os resultados obtidos no presente estudo, pode-se concluir:

1. Do total dos cães pesquisados, apenas 54,7% (202) deles tiveram título antirrâbico protetor após 12 meses.
2. A porcentagem da concentração sérica de proteção dos anticorpos antirrâbicos permaneceu estável até os 180 dias da primovacinação, e a partir deste momento apresentou queda abrupta.
3. Para a manutenção de título protetor nos cães no período de 12 meses, sugere-se a realização de um reforço vacinal a partir dos 180 dias após a primovacinação.
4. Não houve associação significativa entre os sexos dos cães e o título protetor.
5. Na análise temporal do seguimento do título protetor a região Sul apresentou maior número de cães protegidos e a região Norte o menor número.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACHA, P.N.; SZYFRES, B. **Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales**. Clamidiosis, Rickettsiosis y Virosis. 3ed. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud, 2003. v.3.

ALMEIDA, M.F.; AGUIAR, E.A.C.; MARTORELLI, L.A.F.; PRESOTTO, D.; BRANDÃO, M.M.; PEREIRA, O.A.C. Resposta imune humoral de cães à vacina inativada, de cérebro de camundongos lactentes, utilizada nas campanhas antirrâbicas no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v.31, p.502-507, 1997.

Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária é uma publicação semestral da Faculdade de Medicina veterinária e Zootecnia de Garça - FAMED/FAEF e Editora FAEF, mantidas pela Associação Cultural e Educacional de Garça - ACEG. CEP: 17400-000 - Garça/SP - Tel.: (0**14) 3407-8000

BLANCOU, J. Las vacunas y la vacunación antirrábica de los animales domésticos y salvajes em Europa. **Revue des Sciences et technique Office International Epizooties**, v.4, n. 2, p.261-272, 1985.

BRASIL. Lei nº 4904 de 11 de abril de 2008. Dispõe sobre a proteção e defesa dos animais, o controle social de sua criação, comércio, exploração e a vigilância em saúde ambiental no município de Botucatu. Diário Oficial [da Câmara Municipal de Botucatu], Botucatu, SP, 11 de abril. 2008. No art. 78:1-26.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Normas técnicas de profilaxia da raiva humana**. (Série A: normas e manuais técnicos). Brasília, 2011

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Casos confirmados de Raiva Humana (óbitos) Brasil, grandes regiões e unidades federadas 1990 a 2012**. 2012. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/tabela_casos_raiva.pdf> Acesso em 03 out. 2012.

DELGADO, S.; CÁRMENES, P. Immune response following a vaccination campaign against rabies in dogs from northwestern Spain. **Preventive Veterinary Medicine**, v.31, n.3-4, p.257-261, 1997.

GERMANO, P.M.L. et al. Avaliação da resposta imunitária da vacina anti-rábica preparada em cérebros de camundongos lactentes aplicada em cães primo vacinados em condições naturais. **Revista da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo**, 19: 67-73, 1982.

GOODMAN, L.A. Simultaneous confidence intervals for contrasts among multinomial populations. **Ann Math. Stat.**, v. 35, n.2, p. 716-25, 1964.

GOODMAN, L.A. Simultaneous confidence intervals for multinomial proportions. **Technometrics**, v. 7, n. 2, p. 247-54, 1965.

GRISI-FILHO, J.H.H.; AMAKUI, M.; DIAS, R.A.; MONTENEGRO NETTO, H.; PARANHOS, N.T.; MENDES, M.C.N.C.; FERREIRA NETO, J.S.; FERREIRA, F. Use of geographic information systems in rabies vaccination campaigns. **Revista de Saúde Pública**, v.42, n.6, p.1-6, 2008.

HADDAD, N. et al. Activité de deux vaccins antirabiques employés lors de la primo-vaccination de chiens “tout venant” en Tunisie. **Recueil de médecine vétérinaire** 161:755-62, 1985.

HIRAYAMA, N.; JUSA, E. R.; NOOR, M. A. R.; SAKAKI, K.; OGATA, M. Immune state of dogs injected with rabies vaccines in the West Java, Indonesia. **Japanese Journal of Veterinary Science**, v. 52, n. 5, pp. 1099-1101, 1990.

INSTITUTO PASTEUR. **Vacinação contra a raiva de cães e gatos**. São Paulo: Instituto Pasteur, 1999. p.32. (Manual Técnico do Instituto Pasteur, 3).

LAZARINI, S.R.F. Antigenic and genetic study of rabies virus isolated from humans in Brazil. In: SEMINÁRIO INTERNACIONAL DE RAIVA, 2003, São Paulo. **Resumos...** São Paulo: Instituto Pasteur, 2003. p.16-17.

MODOLO, J.R. **Campanhas de vacinação contra a Raiva da FMVZ - UNESP - Botucatu, premiação pela OPAS/OMS/GARC**. Dia mundial contra a Raiva. 2011. Disponível em: <<http://www.worldrabiesday.org/pt/home.html>> Acesso em: 24 jun. 2011.

Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária é uma publicação semestral da Faculdade de Medicina veterinária e Zootecnia de Garça - FAMED/FAEF e Editora FAEF, mantidas pela Associação Cultural e Educacional de Garça - ACEG. CEP: 17400-000 - Garça/SP - Tel.: (0**14) 3407-8000

RIGO, L.; HORNER, M.R. Titulação de anticorpos contra o vírus da raiva em cães, em Campo Grande, MS, na Campanha Antirrábica de 2003. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.39, p.553-555, 2006.

SADDI, T.M. **Titulação de anticorpos antirrábicos em cães domiciliados no município de Cuiabá, Mato Grosso, Brasil**. 2010. 115p. Dissertação (Mestrado Sanidade Animal) – Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária da Universidade Federal do Mato Grosso, Campo Grande, 2010.

SAGE, G., KHAWPLOD, P., WILDE, H., LOBAUGH, C., HEMACHUDHA, T., TEPSUMETHANON, W. & LUMLERTDAECHA, B. (1993). Immune response to rabies vaccine in Alaskan dogs: failure to achieve a consistently protective antibody response. **Transactions of the Royal Society for Tropical Medicine & Hygiene** 87: 593-595. 1993.

SCHNEIDER, M.C.; ALMEIDA, G.A.; SOUZA, L.M.; MORARES, N.B.; DIAZ, R.C. Controle da raiva no Brasil de 1980 a 1990. **Revista Saúde Pública**, v.30, n.2, p.196-203, 1996.

SILVA, N.N. Probability sampling: an introductory course. São Paulo: EDUSP; 1998.

SMITH, J.S.; YAGER, P.A.; BAER, G.M. A rapid reproducible test for determining rabies neutralising antibody. *Bull World Health Organ* 1973;48(5):535-541.

TEPSUMETHANON, W.; POLSUWAN, C.; LUMLERTDAECHA, B.; KHAWPLOD, P.; HEMACHUDHA, T.; CHUTIVONGSE, S.; WILDE, H.; CHIEWBAMRUNGIAT, M.; PHANUPHAK, P. Immune response to rabies vaccine in Thai dogs: a preliminary report. **Vaccine**, v.9, p. 627-630, 1991.

WHO. WHO Expert Committee on Rabies. WHO technical report series 824. Geneva: World Health Organization; 1992.

ZALAN, W.C.; PUKITIS, D. A. Microtest for the quantitation of rabies virus neutralizing antibodies. **Journal of Biology Standardization**, v.7, p. 213-220, 1979.