

# **RESSALVA**

Atendendo solicitação da  
autora,

o texto completo desta

**DISSERTAÇÃO** será

disponibilizado somente a partir

de

**09/07/2019.**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**  
**“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**  
**FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA**  
Câmpus de Araçatuba

**CLÉLIA CAROLINA ALVES**

**DINÂMICA DO TÍTULO DE ANTICORPOS IgG ANTI-VÍRUS  
DA RAIVA NA RESPOSTA À PROFILAXIA PRÉ-EXPOSIÇÃO**

**ARAÇATUBA – SP**

**2019**

**CLÉLIA CAROLINA ALVES**

**DINÂMICA DO TÍTULO DE ANTICORPOS IgG ANTI-VÍRUS DA RAIVA  
NA RESPOSTA À PROFILAXIA PRÉ-EXPOSIÇÃO**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária – Unesp, Câmpus de Araçatuba – SP, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciência Animal (Medicina Veterinária Preventiva e Produção Animal).

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Cárís Maroni Nunes  
Co-orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Luzia Helena Queiroz

**ARAÇATUBA – SP**

**2019**

A474d	<p>Alves, Clélia Carolina DINÂMICA DO TÍTULO DE ANTICORPOS IgG ANTI-VÍRUS DA RAIVA NA RESPOSTA À PROFILAXIA PRÉ-EXPOSIÇÃO / Clélia Carolina Alves. -- Araçatuba, 2019 49 p.</p> <p>Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Medicina Veterinária, Araçatuba Orientadora: Cárís Maroni Nunes Coorientadora: Luzia Helena Queiroz</p> <p>1. Lyssavírus. 2. Profilaxia pré-exposição. 3. Saúde pública. 4. Vacinas antirrábicas. I. Título.</p>
-------	---

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária, Araçatuba. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Araçatuba

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

Título: Dinâmica do título de anticorpos IgG anti-vírus da raiva na resposta à profilaxia pré-exposição

AUTORA: CLÉLIA CAROLINA ALVES  
ORIENTADORA: CÁRIS MARONI NUNES  
COORIENTADORA: LUZIA HELENA QUEIROZ

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em CIÊNCIA ANIMAL, área: Medicina Veterinária Preventiva e Produção Animal pela Comissão Examinadora:

Prof. Dra. CÁRIS MARONI NUNES  
Aposentada da Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/Unesp

Prof. Dra. ADOLORATA APARECIDA BIANCO CARVALHO  
Departamento de Medicina Veterinária Preventiva e Reprodução Animal / Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - Câmpus de Jabotocabal/Unesp

Prof. Dr. RAFAEL SILVA CIPRIANO  
Curso de Medicina Veterinária / Centro Universitário Católica Salesiano Auxilium Araçatuba

Araçatuba, 08 de janeiro de 2019.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Araçatuba

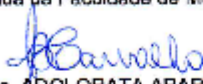
**CERTIFICADO DE APROVAÇÃO**

Título:

AUTORA: CLÉLIA CAROLINA ALVES  
ORIENTADORA: CÁRIS MARONI NUNES  
COORIENTADORA: LUZIA HELENA QUEIROZ

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em CIÊNCIA ANIMAL, área: Medicina Veterinária Preventiva e Produção Animal pela Comissão Examinadora:

Profa. Dra. CÁRIS MARONI NUNES  
Aposentada da Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/Unesp

  
Profa. Dra. ADOLORATA APARECIDA BIANCO CARVALHO  
Departamento de Medicina Veterinária Preventiva e Reprodução Animal / Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - Câmpus de Jaboticabal/Unesp

Prof. Dr. RAFAEL SILVA CIPRIANO  
Curso de Medicina Veterinária / Centro Universitário Católica Salesiano Auxilium Araçatuba

Araçatuba, 08 de janeiro de 2019.

Ao meu eterno pai, Paulo Rodrigues Alves (*In memoriam*),  
que me ensinou a ser uma pessoa melhor, dedico essa  
dissertação! Um exemplo de caráter, altruísmo  
e responsabilidade com todas as pessoas

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por sempre me conceder sabedoria, bênçãos e proteção para me amparar.

À Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” pela oportunidade de realizar o mestrado.

À minha orientadora, Professora Dr<sup>a</sup>. Cárís Maroni Nunes, pela confiança, paciência, dedicação e atenção dedicadas não apenas a mim e a este trabalho, mas a todos os seus alunos; uma pessoa ímpar com a qual tive o privilégio de conviver e aprender com seus sábios conselhos e exemplos de profissionalismo e caráter.

À minha co-orientadora, Professora Dr<sup>a</sup>. Luzia Helena Queiroz, a qual eu tive a felicidade de conhecer, por seu auxílio, empenho e atenção.

Ao Serviço de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Saúde de Araçatuba pela atenção e concessão de dados.

À Capes pela concessão da bolsa de Mestrado.

Aos colegas do Laboratório de Bioquímica e Biologia Molecular Animal, pela convivência e apoio.

Aos colaboradores Walter Bertequini Nagata, Marco Milanesi e Yuri Tani Utsunomiya, por todo auxílio prestado no desenvolvimento desse trabalho.

À minha família, minha base, em especial à minha mãe, Luzia Bottazzo Alves, por toda dedicação, carinho e paciência nas horas difíceis no decorrer destes anos.

Ao Professor Luis Cezar Farias de Oliveira pelo incentivo ao curso que hoje finalizo.

Aos membros de minha banca de Exame Geral de Qualificação e Defesa, os Professores Márcia Marinho e Rafael Silva Cipriano e a Professora Adolorata Aparecida Bianco Carvalho, pelas contribuições valiosas que vieram engrandecer esse trabalho.

À Isabel Pereira Matos e Ana Claudia M. Grieger Manzatti por contribuírem com as correções bibliográficas.

À minha amiga querida desde a graduação, Jéssica Freitas, pela paciência nos momentos difíceis, nos quais estive sempre presente ao longo desses anos e por toda ajuda, apoio e também pelos momentos de alegrias.

Ao meu amigo Héilton Sitton, pela amizade, apoio e auxílio.

A todas as demais pessoas que de alguma forma contribuíram para essa realização.



“O próximo grande salto evolutivo da humanidade será a descoberta de  
que cooperar é melhor que competir.”

Pietro Ubaldi

ALVES, C.C. **DINÂMICA DO TÍTULO DE ANTICORPOS IgG ANTI-VÍRUS DA RAIVA NA RESPOSTA À PROFILAXIA PRÉ-EXPOSIÇÃO**. 2019. 49f. Dissertação (Mestrado) Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2019

## RESUMO

A raiva é uma zoonose globalmente distribuída que apresenta alta letalidade, constituindo grande problema em saúde pública. A persistência do vírus da raiva nas populações é mantida devido sua capacidade de se replicar em diversas espécies de mamíferos, incluindo os humanos. O controle da raiva urbana tem se baseado na vacinação de cães e gatos, reservatórios importantes no ciclo urbano, bem como no atendimento de indivíduos após exposição ao vírus da raiva. Adicionalmente, a profilaxia pré-exposição (PrPE) tem sido aplicada em indivíduos que podem ser expostos à infecção, por atividade ocupacional. Objetivando proteger os estudantes ingressantes do Curso de Medicina Veterinária, grupo de risco em potencial para a raiva, a Faculdade de Medicina Veterinária (FMVA) da Unesp, Câmpus Araçatuba, promove anualmente a vacinação em esquema PrPE, seguida de avaliação sorológica, a fim de habituá-los a anualmente verificarem a resposta de anticorpos. Assim, a presente pesquisa teve como objetivo avaliar, por meio de levantamento de dados de PrPE dos arquivos do Serviço de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Saúde da Prefeitura Municipal de Araçatuba, SP, Brasil a adesão à PrPE, a proteção conferida e a dinâmica dos anticorpos (IgG) neutralizantes contra o vírus da raiva, nos estudantes da FMVA durante o período de 2000 a 2017. Foram avaliados 2.404 registros, 86,4% dos quais apresentaram título protetor contra o vírus da raiva ( $\geq 0,5\text{UI/mL}$ ). A PrPE teve boa adesão pelos estudantes, mostrou-se eficaz para a geração de anticorpos contra a raiva, e o título de anticorpos neutralizantes diminuiu ao longo do tempo, reforçando a necessidade da realização da titulação, pelo menos a cada dois anos.

**Palavras-chave:** *Lyssavírus*. Profilaxia pré-exposição. Saúde pública. Vacinas antirrábicas.

ALVES, C.C. **DYNAMICS OF IgG ANTIBODY TITLE ANTI-RABIES VIRUS IN RESPONSE TO PRE-EXPOSURE PROPHYLAXIS.** 2019. 49f. Dissertação (Mestrado) Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2019.

## **ABSTRACT**

Rabies is a globally distributed zoonosis that shows high lethality and is also a major public health problem. Persistence of rabies virus in populations is maintained due to its ability to replicate in several mammals species, including humans. Rabies control has been based on dogs and cats' vaccination, the most important reservoirs in the urban cycle, as well as on the treatment of individuals after exposure to the rabies virus. In addition, pre-exposure prophylaxis (PEPr) has been applied in individuals who might be exposed to infection due to their occupational activities. In order to protect the incoming students of the veterinary medicine course, a group of potential risk for rabies, the School of Veterinary Medicine (FMVA) of Unesp, Araçatuba, SP, Brazil, promotes annual vaccination in a PEPr scheme, followed by a serological evaluation, in order to habituate them to annually check their antibody response. Thus, by analyzing the PEPr data from the archives of the Epidemiological Surveillance Service of the Health Department of Araçatuba, SP, Brazil, during the period from 2000 to 2017, the present study aimed at evaluating the adhesion of the students to the rabies PEPr, the protection conferred by it and the dynamics of the neutralizing IgG antibodies against rabies virus. A total of 2,404 records were evaluated, 86.4% of which presented protective titers against rabies ( $\geq 0.5$  IU/mL). PEPr had good adhesion by the students, has proved to be effective for generating antibodies anti-rabies virus and the neutralizing antibody titles decreased over time, reinforcing the need of performing the antibodies titration at least every two years.

**Keywords:** *Lyssavirus*. Pre-exposure prophylaxis. Public health. Rabies vaccines.

## REFERÊNCIAS

AJJAN, N; PILET, C. Comparative study of the safety and protective value, in pre-exposure use, of rabies vaccine cultivated on human diploid cells (HDCV) and of the new vaccine grown on Vero cells. **Vaccine**. v. 7 p. 125-128, 1989.

BAER, G. M. (Ed.). **The natural history of rabies**. 2 ed. Florida: CRC, 1991.

BALOUL, L.; LAFON, M. Apoptosis and rabies virus neuroinvasion. **Biochimie**, v. 85, n. 8, p.777-788, 2003.

BLANTON, J. D. et al. Rabies surveillance in the United States during 2010. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 239, n. 6, p. 1-28, 2011.

BRASIL. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Protocolo para tratamento e raiva humana no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 18, n. 4, p. 385-394, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Conheça os Principais Sintomas da Raiva**. 2014a. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2014/10/conheca-os-principais-sintomas-da-raiva>>. Acesso em: 17 jul. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Definição**. 2014b. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/outubro/19/Normas-tecnicas-profilaxia-raiva.pdf>>. Acesso: 04 jul. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Normas Técnicas de Profilaxia da Raiva Humana**. Brasília: MS, 2011.

CDC. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Wild life Reservoirs for Rabies**. 2017. Disponível em: <[https://www.cdc.gov/rabies/exposure/animals/wildlife\\_reservoirs.html](https://www.cdc.gov/rabies/exposure/animals/wildlife_reservoirs.html)>. Acesso em: 28 nov. 2018.

CDC. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **The rabies vírus**. 2011. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/rabies/transmission/virus.html>>. Acesso em: 17 jul. 2018.

COETZER, A. et al. Epidemiological aspects of the persistent transmission of rabies during an outbreak (2010 – 2017) in Harare, Zimbabwe. **Plos One**, v.14, n.1, 2019. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0210018>>. Acesso em: 14 dez. 2019.

DIETZSCHOLD, B.; LI, J.; FABER, M.; SCHNELL, M. Concepts in the pathogenesis of rabies. **Future Virology**, v.3, p.481–490, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2600441/pdf/nihms79714.pdf>>. Acesso em: 02 Jul. 2018.

DIETZSCHOLD, B.; TOLLIS, M.; LAFON, M.; WUNNER, W.H.; KOPROWSKI, H. Mechanisms of Rabies Virus Neutralization by Glycoprotein-Specific Monoclonal Antibodies. **Virology**, v. 161, n.1, p. 29-36, 1986.

GIESEN, A.; GNIEL, D.; MALERCZYK, C. 30 years of rabies vaccination with Rabipur: a summary of clinical data and global experience. **Expert Review of Vaccines**, v.14, p. 351-376, 2015.

HEMACHUDHA, T.; UGOLINI, G.; WACHARAPLUESADEE, S.; SUNGKARAT, W.; SHUANGSHOTI, S.; LAOTHAMATAS, J. Human rabies: neuropathogenesis, diagnosis, and management. **Lancet Neurology**, v. 12, n. 5, p. 498-513, 2013.

HOOPER, D.C. The role of immune responses in the pathogenesis of rabies). **Journal of Neurovirology**. v.11, n.1, p. 88-92, 2005.

HOOPER, D.C.; PHARES, T.W.; FABIS, M.J.; ROY, A. The production of antibody by invading B cells is required for the clearance of rabies virus from the central nervous system. **Plos Neglected Tropical Disease**, v.3, n.10, p. 535, 2009.

ICTV - INTERNATIONAL COMMITTEE ON THE TAXONOMY OF VIRUSES. **Virus Taxonomy**: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. 2017. <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>. Acesso em: 15 set. 2018.

JOHNSON, N.; LETSHWENYO, M.; BAIPOLEDI, E. K.; THOBOKWE, G.; FOOKS, A. R. Molecular epidemiology of rabies in Botswana: a comparison between antibody

typing and nucleotide sequence phylogeny. **Veterinary Microbiology**, v. 101, p. 31–38, 2004.

KOTAIT, I.; CARRIERI, M. L.; TAKAOKA, N. Y. **Raiva: aspectos gerais e clínica**. São Paulo: Instituto Pasteur, 2009.

LICATA, J. M.; HARTY, R. N. Rhabdoviruses and apoptosis. **Int. Rev. Immun.** v. 22, p. 451-476, 2003.

MOORE, S. M.; HANLON, C. A. Rabies: specific antibodies: measuring surrogates of protection against a fatal disease. **Plos Neglected Tropical Disease**, v. 4, n.3, 2010. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0000595>>. Acesso em: 27 nov. 2018.

MOREAU, R. La rage de l'Antiquité au Siècle des Lumières. In: PASTEUR ET LA RAGE; ROSSET, R. (Ed.). **Informations Techniques des Services Vétérinaires**. Ministère de l'Agriculture; Services Vétérinaires: Paris, France, 1985. p. 19–28.

MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; KOBAYASHI, G. S.; PFALLOR, M. A. Rhabdovirus. In: MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; KOBAYASHI, G. S.; PFALLOR, M. A. **Microbiologia médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p.405-408.

NEVES, J.; CARVALHO, A. C. M.; VELLOSO, S. M. Epidemiology and clinical aspects of human rabies in Minas Gerais, Brasil: misdiagnosis and misunderstandings on the psychopathological disturbances. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.13, p. 55-64, 1980.

RAMEZANKHANIM, R.; SHIRZADI, M.R.; RAMEZANKHANI, A.; MOZAFARY, J.P. A comparative study on the adverse reactions of purified chick embryo cell vaccine (PCECV) and purified Vero cell rabies vaccine (PVRV). **Archives of Iranian Medicine**, v.19, n.7, p.502-507, 2016. Disponível em: <http://www.ams.ac.ir/AIM/NEWPUB/16/19/7/0010.pdf>. Acesso em: 27 ago. 2018.

RANSOHOFF, R.M.; BROWN, M.A. Innate immunity in the central nervous system. **Journal Clinical Investigation**, v. 122, n. 4, p.1164–1171, 2012.

RUPPRECHT, C.E.; HANLON, C.A.; HEMACHUDHA, T. Rabies re-examined. **Lancet Infectious Diseases**, v.2, n.6, p.327-43, 2002.

RUPPRECHT, C.E. A tale of two worlds: Public health management decisions in human rabies prevention. **Clinical Infectious Diseases**, v.39, n. 2, p.281-283, 2004.

SIEGRIST, C. A. Vaccine Immunology. **Plotkin's Vaccines**, p. 16-34.e7, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978032335761600002X?via%3Dihub>. Acesso em: 28 out. 2018.

TARANTOLA, A. Four thousand years of concepts relating to rabies in animals and humans, its prevention and its cure. **Tropical Medicine and Infectious Diseases**, v.2, n. 2, p. 5, 2017.

TEIXEIRA L. A. O Instituto Pasteur de São Paulo: Uma contribuição à história das instituições biomédicas no Brasil. **PHYSIS - Revista de Saúde Coletiva**, v. 3, p. 148. 1993.

WARREL, M. J. Current rabies vaccines and prophylaxis schedules: preventing rabies before and after exposure. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 10, n. 1, p. 1-15, 2012.

WEANT, K.A.; BAKER, S.N. Review of human rabies prophylaxis and treatment. **Critical Care Nursing Clinics of North America**. v. 25, n. 2, p. 225-242, 2013.

WIDYASTUTI, M. D. W.; BARDOSH, K. L.; SUNANDAR, BASRI, C.; BASUNO, E.; JATIKUSUMAH, A.; ARIEF, R. A.; PUTRA, A. A. G.; RUKMANTARA, A.; ESTOEPANGESTIE, A. T. S.; WILLYANTO, I.; NATAKESUMA, I. K. G.; SUMANTRA, I. P.; GRACE, D.; UNGER, F.; GILBERT, J. On dogs, people, and a rabies epidemic: results from socialcultural study in Bali, Indonesia. **Infectious Diseases of Poverty**, v. 4, n. 30, p.1-18, 2015. Disponível em: <https://idpjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40249-015-0061-1>.

WILLOUGHBY, R.E. JR; TIEVES, K.S.; HOFFMAN, G.M.; GHANAYEM, N.S.; AMLIE-LEFOND, C.M.; SCHWABE, M.J.; CHUSID, M.J.; RUPPRECHT, C.E.

Survival after treatment of Rabies with induction of coma. **The New England Journal of Medicine**, v. 352, p. 2508-2514, 2005.

WHO. World Health Organization. **Expert Consultation on Rabies**. Third Report. Geneva: WHO Technical Report Series 1012, 2018a. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272364/9789241210218-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 2 jul. 2018.

WHO. World Health Organization. **The immunological basis for immunization series: module 17: rabies vaccines**. Geneva: World Health Organization, 2017.

WHO. World Health Organization. **Weekly epidemiological record**. Disponível em: <http://www.who.int/wer/2010/wer8532.pdf>. Acesso em: 2 jul. 2018.

WHO. World Health Organization. **WHO expert consultation on rabies. nº 982**. 2013. Disponível em: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85346/9789240690943\\_eng.pdf;jsessionid=3A5D05B2E73DB2B94DA80F9ADFBB38B2?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85346/9789240690943_eng.pdf;jsessionid=3A5D05B2E73DB2B94DA80F9ADFBB38B2?sequence=1). Acesso em: 2 jul. 2018.

WHO. World Health Organization. **Who guide for Rabies pre and post exposure prophylaxis in humans**. 2014. Disponível em: [http://www.who.int/rabies/PEP\\_Prophylaxis\\_guideline\\_15\\_12\\_2014.pdf](http://www.who.int/rabies/PEP_Prophylaxis_guideline_15_12_2014.pdf). Acesso em: 2 jul. 2018

WHO. World Health Organization. Rabies vaccines: WHO position paper – April 2018b. **Weekly epidemiological record 2018, nº16**. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272371/WER9316.pdf?ua=1>. Acesso em: 03 Jul. 2018.

YUHONG, W. Rabies and rabid dogs in Sumerian and Akkadian literature. **Journal of the American Oriental Society**, v. 121, p. 32-43, 2001.