



ARTIGO DE REVISÃO

Aspectos práticos na prevenção da raiva humana

Practical aspects of human rabies prevention

Wagner A. da Costa*

Resumo

Objetivo: Analisar a situação da raiva humana no Brasil e discutir a indicação e a escolha do esquema mais adequado do tratamento de prevenção da raiva humana, pós exposição, em função do tipo de acidente; do animal agressor; da situação da raiva na área geográfica; da possibilidade de observação ou de exame laboratorial do animal agressor; da disponibilidade de imunobiológicos.

Métodos: Revisão bibliográfica dos últimos anos e análise das principais normas e informes oficiais de prevenção da raiva humana, incluindo Organização Mundial de Saúde, Ministério da Saúde do Brasil, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, etc.

Conclusões: O número de casos de raiva humana, no Brasil, vem diminuindo desde a década de 80, mas o número de tratamentos humanos pós-exposição prescritos é muito alto em decorrência de programas inadequados de controle da raiva animal, principalmente em cães e gatos. A vacina mais utilizada no país é a Fuenzalida-Palácios. Outras vacinas mais modernas, seguras e mais caras são disponíveis somente em clínicas particulares ou, nos programas de saúde pública, apenas para situações especiais (imunodeprimidos, pacientes com reações graves a Fuenzalida-Palácios, etc.). O outro imunobiológico utilizado na prevenção da raiva é o soro anti-rábico de origem animal; atualmente é um produto seguro. A opção ao soro anti-rábico é a imunoglobulina humana anti-rábica, produto caro e pouco disponível mundialmente. No Brasil, vem sendo indicada apenas quando há risco para o paciente de reação anafilática ao soro.

J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75 (Supl.1): S135-S148: raiva, vacina anti-rábica, soro anti-rábico, imunoglobulina humana anti-rábica.

Introdução

O número de casos de raiva humana no Brasil vem diminuindo progressivamente desde a década de 80. A Tabela 1 apresenta o total de casos conhecidos, por ano, entre 1983 e 1998, segundo o animal transmissor¹. Os números apresentados, oficiais, são subestimados uma vez que o sistema de vigilância epidemiológica apresenta muitas falhas no país. No entanto, não é possível negar a

Abstract

Objective: To analyze the rabies situation in Brazil, and to study the indication and the most adequate postexposure therapy for human rabies prophylaxis according to the following factors: kind of accident; animal that causes the accident; rabies situation in the geographic area; possibility of observation or laboratorial analyses of the animal; availability of immunobiologics

Methods: Bibliographic review of the last years and analyses of the main technical official reports in the world, including those from the World Health Organization, from Brazil Health Ministry, the State Department of Health of São Paulo, and so on.

Conclusions: The number of cases of human rabies in Brazil has been decreasing since the eighties; however the number of post exposure therapy is very high due to the inadequate program of rabies control in animals, mainly dogs and cats. The most common vaccine used is the Fuenzalida-Palácios. More modern and safe vaccines are only available in private clinics. In public health centers, it is available exclusively for special patients like the immunodeficient ones or those who present adverse reaction to the Fuenzalida-Palácios. The other drug used in preventive therapy is the equine rabies immunoglobulin which is presently a safe product. The option to this drug is the human rabies immunoglobulin - very expensive and not easily available. This drug is not indicated in Brazilian public health centers, unless there is risk of anaphylaxis for the patient with the use of the equine immunoglobulin

J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75 (Supl.1): S135-S148: rabies, rabies vaccine, human rabies immunoglobulin.

tendência de queda. Por outro lado, o número de tratamentos pós-exposição realizados no Brasil continua muito alto. Entende-se por tratamento pós-exposição o tratamento preventivo do paciente feito com vacinas, com ou sem administração concomitante de soro, após acidente com animal em que houve risco de transmissão do vírus da raiva. A outra forma de prevenção com imunobiológicos, a profilaxia vacinal pré-exposição, indicada para grupos de alto risco de exposição ao vírus rábico, como veterinários e pesquisadores, não será abordada neste artigo.

* Médico do Instituto Pasteur; Sec. de Estado da Saúde de São Paulo.

No Estado de São Paulo, no ano de 1998, foram atendidos cerca de 200.000 pacientes vítimas de acidentes com animais, dos quais mais de 60.000 precisaram receber tratamento preventivo contra a raiva com imunobiológicos. No Brasil, nos últimos anos, foram tratados entre 350.000 e 400.000 mil pacientes/ano¹. São cifras muito elevadas. Nos EUA, por exemplo, país com maior número de habitantes que o Brasil, são tratados anualmente menos de 40.000 pacientes². Esses números elevados indicam que o principal aspecto da prevenção da raiva humana, o controle da raiva animal, é deficiente no Brasil.

Como pode ser observado na Tabela 1, o cão continua sendo o principal responsável pela transmissão da doença no país e, portanto, pela alta taxa de tratamentos. Cães errantes, ou pior ainda, semi-domiciliados - os que têm vários "donos", mas não são adequadamente tratados por nenhum - ainda vagueiam livremente, podendo ser observados facilmente em qualquer região do país.

Um programa de prevenção da raiva humana bem executado deve ter grande impacto na incidência da raiva animal, principalmente em cães e gatos, diminuindo o risco de transmissão e, conseqüentemente, o número de tratamentos preventivos com imunobiológicos em seres humanos. À semelhança dos países que obtiveram sucesso com essa estratégia, o tratamento seria limitado somente para as situações de risco praticamente impossíveis de serem evitadas, como os casos de acidentes com animais silvestres, embora seja oportuno ressaltar que, mesmo para esses animais, existem estratégias de controle, algumas bem sofisticadas, como a disseminação de vacinas orais anti-rábicas para lobos e raposas³⁻⁶.

A falta de programas efetivos de controle da raiva animal no Brasil induz ao uso exagerado de tratamentos pós-exposição. Esse número exagerado, associado à falta crônica de recursos para saúde, acaba tendo reflexos

negativos mais graves, pois impede o uso de imunobiológicos mais modernos e seguros e mais caros, como analisaremos a seguir⁷.

Vacinas

A eficácia e segurança dos imunobiológicos são preocupações que acompanham o tratamento anti-rábico desde sua introdução por Pasteur, em 1885. Altas taxas de reações adversas graves, principalmente neurológicas, com quadro de Guillain-Barré evoluindo com freqüência não desprezível para óbito, foram e continuam sendo associadas com o tratamento.

Na primeira metade deste século foram desenvolvidas várias vacinas cujo substrato para a replicação viral era tecido nervoso de animais adultos, à semelhança da primeira vacina utilizada por Pasteur, desenvolvida em coelhos adultos. Depois de muitas pesquisas, concluiu-se que o problema das reações adversas neurológicas estava relacionado com a presença de mielina do sistema nervoso animal na vacina. Por isso, na década de 50, Fuenzalida e Palácios, no Chile, desenvolveram uma vacina produzida em cérebro de camundongos recém-nascidos, teoricamente isenta de mielina. Essa vacina, com algumas modificações, continua sendo utilizada até hoje. A taxa de reações adversas causadas por ela é bem menor que a das vacinas que a precederam, embora não desprezível, porque, comprovou-se mais tarde, não é totalmente isenta de mielina^{8,9}.

A solução do problema das reações adversas neurológicas foi o uso de substratos totalmente isentos de tecido nervoso para a replicação do vírus. As pesquisas com esse tipo de substrato iniciaram-se na década de 60, e, na década de 70, foi lançada a primeira vacina produzida em cultura de células diplóides humanas (*human diploid cell vaccine - HDCV*)^{10,11}.

Tabela 1 - Casos de raiva humana, segundo o animal transmissor, Brasil, 1983 a 1998¹

| Animais Agressores | Número anual de casos | | | | | | | | | | | | | | | | Total | % |
|--------------------|-----------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-------|--------|
| | 83 | 84 | 85 | 86 | 87 | 88 | 89 | 90 | 91 | 92 | 93 | 94 | 95 | 96 | 97 | 98 | | |
| Cães | 91 | 76 | 38 | 28 | 44 | 27 | 44 | 50 | 49 | 38 | 38 | 16 | 27 | 20 | 18 | 17 | 620 | 75,9 |
| Morcegos | 3 | 2 | 8 | 4 | 2 | 4 | 2 | 11 | 8 | 14 | 5 | 3 | 2 | 1 | 1 | 4 | 74 | 9,1 |
| Gatos | 5 | 4 | 0 | 1 | 3 | 2 | 1 | 2 | 3 | 2 | 4 | 2 | 1 | 1 | 3 | 2 | 37 | 4,5 |
| Raposas | 0 | 0 | 1 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 14 | 1,7 |
| Macacos | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 3 | 12 | 1,5 |
| Outros(*) | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 8 | 1,1 |
| Ignorado | 3 | 5 | 5 | 2 | 6 | 1 | 7 | 8 | 5 | 3 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 0 | 51 | 6,2 |
| Total | 103 | 88 | 53 | 39 | 58 | 36 | 58 | 73 | 70 | 60 | 50 | 22 | 32 | 25 | 25 | 26 | 816 | 100,00 |

(*) Outros animais silvestres, porco, cavalo e outros eqüinos, boi, cabra, etc.

Fonte: MS/FNS/CENEPI/CNCZAP.

Em relação às produzidas em tecido nervoso de animais, essa vacina apresenta reações adversas com menor gravidade e em taxas significativamente menores¹². Até junho de 1990, seis casos de reações neurológicas temporariamente associadas ao uso da HDCV haviam sido notificados, configurando a taxa de 1 para cada 500.000 pacientes tratados, similar às taxas de reações adversas de outras vacinas, como a oral contra a poliomielite. Em cinco casos foram registrados quadros de fraqueza ou parestesia; em quatro desses casos o quadro foi transitório, e em um o paciente apresentou seqüela no músculo deltóide. O sexto paciente desenvolveu quadro neurológico semelhante à esclerose múltipla¹¹. Outros casos esporádicos são descritos na literatura¹³.

A outra vantagem dessa vacina é a potência. Como pode ser concentrada sem o inconveniente de aumentar o risco de reações adversas, é mais potente. A potência mínima requerida é de 2,5 Unidades Internacionais (UI) por dose individual humana^{2,11}.

O problema para sua incorporação em programas de saúde pública é o preço, substancialmente superior ao das vacinas produzidas em tecido nervoso de animais.

Nas duas últimas décadas, outras vacinas foram lançadas, também produzidas em substratos isentos de mielina, com potência e taxas de reações adversas semelhantes à HDCV, mas com custos menores. Atualmente, além da HDCV, as vacinas mais comumente encontradas são as seguintes:

- vacina purificada produzida em cultivo de células Vero (*purified Vero cell vaccine - PVCV*)¹⁴⁻¹⁶;

- vacina purificada produzida em cultivo de células de embrião de galinha (*purified chick-embryo cell vaccine - PCEV*)^{2,14,17-19}

- vacina purificada produzida em embrião de pato (*purified duck-embryo vaccine - PDEV*)^{14,20,21}.

Apesar de apresentarem custo menor que a HDCV, todas essas vacinas continuam sendo mais caras que as vacinas produzidas em tecido nervoso de animais³.

Situação atual no Brasil

A vacina utilizada em programas de saúde pública no Brasil é a Fuenzalida-Palácios modificada²². O Brasil é o segundo maior produtor mundial de vacina anti-rábica produzida em tecido nervoso de animal, com cerca de dois milhões de doses por ano²³. A maior parte é produzida no Instituto Tecnológico do Paraná - Tecpar; outra parte é produzida no Instituto Butantan, em São Paulo.

As técnicas de produção dessa vacina foram aperfeiçoadas desde a sua introdução na década de 50. As vacinas atuais são mais potentes que as primeiras. A atividade imunogênica do produto, atualmente, não pode ser inferior a 1,0 UI por dose individual humana²⁴.

Em relação às taxas de reações adversas, não há informações recentes e seguras disponíveis, devido à falta de um bom sistema de vigilância epidemiológica no país.

Existe um trabalho abordando esse assunto, publicado em 1972²⁵. A taxa de reações adversas neurológicas encontrada pelos autores desse trabalho foi de um para cada 8.000 tratamentos realizados. Não se sabe se essa taxa ainda reflete a situação das vacinas atuais.

Em São Paulo, o Instituto Pasteur, órgão da Secretaria de Estado da Saúde que coordena as atividades do programa de prevenção da raiva humana no Estado, recebeu, em 1997, oito notificações de reações neurológicas graves, tipo Guillain Barré, com características semelhantes a casos descritos na literatura²⁶, todas temporariamente associadas ao uso da vacina Fuenzalida-Palácios. Um dos casos foi a óbito. Nesse ano foram realizados cerca de 60.000 tratamentos com a vacina.

No ano de 1998, para um número semelhante de tratamentos, apenas um caso de reação neurológica grave, temporariamente associada ao uso da vacina, foi notificado. O caso evoluiu para óbito.

Como há falhas no sistema de vigilância epidemiológica, não é possível concluir qual é a taxa real de reações adversas da vacina produzida atualmente. É possível, entretanto, afirmar que há risco de ocorrência de quadros neurológicos graves associados ao seu uso e em taxas superiores às taxas produzidas pelas vacinas de cultivo celular.

Vacinas de cultivo celular são disponíveis no país em clínicas particulares. Nas unidades públicas, são disponíveis apenas para pacientes com características especiais, como imunodeprimidos, ou para os que apresentam reações adversas graves após a administração da Fuenzalida-Palácios²⁷.

Este último grupo de pacientes merece consideração especial. São pacientes com risco de desenvolver raiva e que apresentam reações adversas graves à Fuenzalida-Palácios antes do término do tratamento. A alternativa é completar o esquema com vacinas produzidas em cultivo celular.

Não há informação disponível a respeito dessa situação na literatura. Até o momento, a experiência acumulada com estes casos no Instituto Pasteur de São Paulo é pequena. De qualquer forma, os pacientes acompanhados pela equipe do Instituto, que apresentaram reação neurológica grave após o uso da Fuenzalida Palácios e terminaram o tratamento com vacina de cultivo celular, apresentaram evolução satisfatória.

No Quadro 4 está indicado o esquema que vem sendo recomendado para a complementação com vacinas de cultivo celular dos casos em que é necessário a interrupção do tratamento com a vacina Fuenzalida-Palácios.

Soro anti-rábico e imunoglobulina humana anti-rábica

O soro anti-rábico (SAR) é uma solução de imunoglobulinas purificada, preparada a partir do soro de equinos previamente hiperimunizados com vacinas anti-rábicas. É

administrado desde a década de 50, quando sua eficácia foi comprovada por Habel e Koprovski, em trabalho envolvendo dois grupos de pacientes gravemente feridos por um lobo raivoso, tratados apenas com vacina ou com soro e vacina^{3,28}.

Os primeiros soros anti-rábicos de origem eqüina eram associados a incidências de até 40% de doença do soro e reações anafiláticas freqüentes. Atualmente, o soro anti-rábico é purificado por processos de digestão enzimática, precipitação com sulfato de amônia e remoção do excesso de proteínas por termocoagulação. Contém baixas concentrações de proteína animal, é seguro e eficaz. A incidência de doença do soro associada com os soros recentes varia entre 1% e 6,2%, e a incidência de reações anafiláticas é calculada em menos de 1:40.000 tratamentos²⁹⁻³².

A imunoglobulina humana anti-rábica (*human rabies immunoglobulin - HRIG*) é uma alternativa ao SAR. Também foi desenvolvida visando a redução do número de reações adversas do tratamento anti-rábico. É produzida a partir do plasma de doadores previamente imunizados. É bem tolerada e associada apenas a discreta dor local e febre. Desde 1975 foi administrada para mais de 250.000 pessoas nos EUA, e não há nenhum caso registrado de doença do soro relacionado com a sua administração^{33,34}.

A produção desse produto é limitada e o custo muito alto. Poucos países a utilizam rotineiramente em programas de saúde pública.

A ação primária do soro e da imunoglobulina humana anti-rábica ocorre no local de inoculação do vírus. Como os níveis de anticorpos obtidos após a administração desses produtos por via intramuscular não são suficientes para inativar os vírus no local do ferimento, devem sempre ser infiltrados no local da lesão. Se a dose recomendada for insuficiente para infiltrar toda a lesão, devem ser diluídos em soro fisiológico para aumentar o volume. Nos casos em que houver impossibilidade anatômica para a infiltração de toda a dose, a quantidade restante, a menor possível, pode ser aplicada por via intramuscular, podendo ser utilizada a região glútea. A dose recomendada não deve ser excedida porque pode interferir na resposta imunológica da vacina^{3,24,35}.

Vários casos de falha de tratamento descritos na literatura médica são atribuídos tanto à dose insuficiente quanto à infiltração inadequada do soro³⁶.

Teste de hipersensibilidade para o soro anti-rábico

A realização de teste cutâneo de hipersensibilidade antes da administração do soro tem valor limitado³⁷⁻³⁹. É indicado na norma técnica do Ministério da Saúde do Brasil²² e em algumas das principais publicações mundiais⁴⁰, mas é contra-indicado pelo Comitê de Peritos em Raiva da Organização Mundial de Saúde⁴¹ devido ao alto número de falsos positivos, baixa sensibilidade, baixo valor preditivo e risco de reação anafilática durante o próprio teste. O Comitê sugere a aplicação direta do soro,

adotando-se cuidados para o atendimento de intercorrências.

Se o teste for realizado, o resultado positivo indica que a probabilidade de o paciente ser sensível é maior. Esses pacientes devem receber imunoglobulina humana anti-rábica ou passar por processo de dessensibilização. Entretanto, o resultado negativo não descarta a possibilidade de ocorrência de reações anafiláticas ou doença do soro. Portanto, os cuidados para sua aplicação não podem ser dispensados.

Situação atual no Brasil

Nos programas de saúde pública do Brasil, utiliza-se de rotina o SAR²². A maior parte do produto é produzida no Instituto Butantan, em São Paulo; uma pequena parte é importada.

Apesar da baixa incidência de reações anafiláticas provocadas por esse produto, indica-se sua administração em unidades com condições para o atendimento de uma eventual intercorrência e a observação do paciente pelo período mínimo de duas horas após receber a medicação.

Os Quadros 1 e 2 mostram os procedimentos indicados na Norma Nacional de Controle da Raiva do Ministério da Saúde para a execução, respectivamente, do teste de hipersensibilidade e da dessensibilização²². Na literatura médica, são descritas outras técnicas tanto para o teste como para a dessensibilização⁴⁰.

A HRIG está disponível em programas de saúde pública, no Brasil, apenas para pacientes que apresentam teste de sensibilidade positivo ao SAR e reações de hipersensibilidade durante o processo de dessensibilização²⁷.

Devido à falta de confiabilidade do teste cutâneo, é aconselhável que os pacientes potencialmente sensibilizados a proteínas de origem eqüídea recebam diretamente a HRIG, sem passar pelo teste e/ou procedimento de dessensibilização. Incluem-se nessa situação, as pessoas que mantêm contactos freqüentes com animais, principalmente eqüídeos, como veterinários e tratadores, e pessoas que previamente receberam soro de origem eqüídea²⁴.

Fatores que influenciam na indicação e escolha do esquema de tratamento^{4,22,24}

A indicação e escolha do esquema de tratamento dependem dos seguintes fatores:

Natureza do acidente

Os acidentes com animais podem ser classificados como leves ou graves em relação ao risco de transmissão do vírus da raiva. São considerados acidentes leves os acidentes superficiais ocorridos no tronco e nos membros, com exceção das mãos e pés. São considerados graves os mencionados a seguir:

- acidentes na face, cabeça, mãos e pés, locais de maior concentração de terminações nervosas;

Quadro 1 - Teste cutâneo para soro anti-rábico²²

| Via de administração | Material (concentração) | Dose |
|------------------------|------------------------------------|---------|
| 1ª etapa: Punctura | Soro anti-rábico (não diluído) | 1 gota |
| 2ª etapa: Intradérmica | Soro anti-rábico (1:100) | 0,02 ml |
| | Soro fisiológico (0,9%) (controle) | 0,02 ml |

Teste de punctura

Local do teste: face anterior do antebraço.

Procedimentos para a punctura:

- 1 - realizar a assepsia local com álcool;
- 2 - pingar uma gota do soro e realizar a punctura da pele com o bisel da agulha voltado para cima. A punctura deve ser superficial, evitando o sangramento.

Leitura: 15 minutos após a aplicação. O teste é positivo quando houver presença de pápula igual ou maior que 5mm.

Se o teste de punctura for negativo, realizar o teste intradérmico. Se for positivo; considerar o paciente sensibilizado e não realizar o teste intradérmico.

Teste intradérmico

Local do teste: face anterior do antebraço.

Procedimentos para o teste intradérmico:

- 1 - diluição 1:100 = 0,1ml do soro e 9,9ml de soro fisiológico 0,9%. Utilizar seringa de 1ml e agulha 13x4,0 (de insulina ou tuberculina) para a aplicação do soro anti-rábico e do soro fisiológico.

Leitura: 15 minutos após a aplicação. O teste é positivo para o soro anti-rábico quando houver presença de pápula igual ou maior que 5mm e, para o controle com o soro fisiológico, se a pápula for maior que 3mm.

Possíveis resultados:

| SAR diluído | Controle: solução fisiológica | Conduta |
|-------------|-------------------------------|---------------------------|
| - | - | Aplicar o SAR |
| + | - | Dessensibilização ou HRIG |

Obs: Se o resultado for positivo para o SAR diluído e para o controle o teste é inconclusivo. Na dúvida, considerar o paciente sensibilizado.

- ferimentos múltiplos ou extensos, porque aumentam o risco de exposição;

- ferimentos puntiformes e profundos, porque aumentam o risco de inoculação;

- lambadura de mucosas, porque são permeáveis ao vírus, mesmo quando intactas.

Acidentes causados por cães ou gatos**Quadro clínico do animal no momento do acidente**

Se o animal estiver apresentando sinais sugestivos de raiva no momento do acidente, o tratamento anti-rábico deve ser instituído o mais rápido possível para o paciente; o animal, submetido à eutanásia; e seu cérebro, ou fragmentos do tecido nervoso central, deve ser encaminhado para exame laboratorial. O tratamento do paciente pode ser interrompido se o resultado do exame de imunofluorescência direta for negativo.

Quadro 2 - Dessensibilização por via subcutânea²²

| Dose | Quantidade de soro (ml) | Diluição |
|------|-------------------------|-------------|
| 1 | 0,1 | 1:1.000 |
| 2 | 0,2 | |
| 3 | 0,4 | |
| 4 | 0,7 | |
| 5 | 0,1 | 1:100 |
| 6 | 0,2 | |
| 7 | 0,4 | |
| 8 | 0,7 | |
| 9 | 0,1 | 1:10 |
| 10 | 0,2 | |
| 11 | 0,4 | |
| 12 | 0,7 | |
| 13 | 0,1 | não diluído |
| 14 | 0,2 | |
| 15 | 0,4 | |
| 16 | 0,7 | |
| 17 | 1,0 | |

1 - Aguardar 30 minutos de intervalo entre cada aplicação.

2 - Preparo das diluições:

1:10 = 1 ml de soro anti-rábico + 9 ml de soro fisiológico 0,9%

1:100 = 1 ml da diluição 1:10 + 9 ml de soro fisiológico 0,9%

1:1000 = 1 ml da diluição 1:100 + 9 ml de soro fisiológico 0,9%

3 - Descontar o volume do soro utilizado na dessensibilização do total a ser administrado.

A análise das circunstâncias em que o acidente ocorreu pode sugerir o estado de saúde do animal agressor. O acidente pode ser considerado “normal” se ocorreu em resposta a estímulos específicos, como proteção, defesa da ninhada, reação a maus tratamentos, etc, ou devido à índole do animal. Agressões sem causa específica ou estranhas ao comportamento habitual do animal são sugestivas de doença.

Se o animal não for conhecido e/ou desaparecer impossibilitando a avaliação clínica, o paciente deve receber profilaxia anti-rábica.

Se o animal estiver sadio no momento do acidente, a conduta vai depender da possibilidade de sua observação por dez dias, da situação da raiva na área geográfica de sua procedência, e de seus hábitos de vida.

Possibilidade de observação do animal

Cães e gatos que causam acidentes devem sempre ser mantidos em observação por dez dias após a agressão. Se durante esse período permanecerem vivos, o risco de transmissão da doença pode ser afastado. A literatura médica internacional não registra caso de raiva transmitida por animal que tenha sobrevivido ao período de dez dias de observação. Se desaparecerem antes do término do período de observação, o paciente deve receber profilaxia anti-rábica.

Situação da raiva na área geográfica de procedência do animal causador do acidente

- Áreas de raiva controlada: São áreas onde o risco de transmissão de raiva animal é conhecido e baixo.

- Áreas de raiva não controlada: São áreas que apresentam alto risco de transmissão de raiva animal ou, mais comumente, áreas silenciosas, ou seja, áreas onde a situação epidemiológica da raiva animal é desconhecida.

A situação da área geográfica deve ser obtida com as autoridades de saúde do local de procedência do animal.

Hábitos de vida do animal

Em relação aos hábitos de vida, o cão e o gato podem ser considerados como domiciliados ou não.

- Animais domiciliados, ou controlados, são totalmente dependentes do dono. Só vão à rua acompanhados e adequadamente contidos. São bem tratados e, com frequência, vacinados. Podem ser considerados de baixo risco em relação à transmissão da raiva, embora, por índole ou treinamento, possam causar acidentes frequentes em seres humanos.

- Os demais animais, classificados como semi-domiciliados, errantes, etc., permanecem nas ruas por períodos indeterminados e sem controle. Por isso, são considerados potencialmente transmissores da doença, principalmente se habitarem em áreas de raiva não controlada.

É importante notar que a vacinação anti-rábica do animal é uma medida importante para a prevenção da

doença e indicativa dos cuidados que o animal recebe, mas, por si só, não descarta a possibilidade da doença.

Conduta em caso de acidente causado por cão ou gato procedente de área de raiva controlada

Se o animal causador do acidente proceder de área de raiva controlada, não é necessária a prescrição imediata de imunobiológicos para o paciente desde que o cão ou gato esteja sadio e possa ser observado pelo prazo indicado de dez dias. Se durante todo o período de observação o animal não apresentar intercorrências, o paciente não precisa de vacinas ou soro.

Se o animal morrer nesse período, sem apresentar sinais de doença (é comum o animal ser sacrificado pelo dono após causar uma ou várias agressões), o cérebro, ou fragmentos do tecido nervoso central, deve ser encaminhado para exame laboratorial, e o resultado aguardado no máximo por 48 horas. O resultado negativo do exame de imunofluorescência direta permite a dispensa do tratamento ou a suspensão caso tenha sido iniciado.

O tratamento deve ser iniciado imediatamente nos casos em que o animal apresentar sintomas de raiva ou morrer em circunstâncias duvidosas. Da mesma forma que no item anterior, o tratamento pode ser suspenso se o resultado do exame de imunofluorescência direta do tecido nervoso central do animal for negativo.

Se o animal não puder ser observado, ou desaparecer antes do término do período de dez dias de observação, deve ser prescrita a profilaxia anti-rábica para o paciente.

Conduta em caso de acidente causado por cão ou gato procedente de área de raiva não controlada

Se o animal for domiciliado e puder ser considerado de baixo risco em relação à transmissão do vírus da raiva, a conduta é mantê-lo em observação por dez dias, e não iniciar o tratamento do paciente com imunobiológicos. Essa mesma conduta deve ser adotada se o acidente for classificado como leve. O paciente só deve receber vacinas, com ou sem o uso concomitante de soro, se o animal desaparecer, adoecer ou morrer com sinais de doença no período de dez dias de observação. Em caso de óbito, o cérebro do animal deve ser encaminhado para exame de raiva por imunofluorescência direta. O resultado negativo permite a interrupção do tratamento do paciente. Se o animal for sacrificado sem apresentar sinais de doença, o cérebro deve ser encaminhado para exame de raiva por imunofluorescência direta, e o resultado aguardado no máximo por 48 horas. O resultado negativo permite a dispensa do tratamento ou a suspensão caso tenha sido iniciado.

Se o animal não for domiciliado, ou houver dúvidas a respeito de seus hábitos de vida, e o acidente for considerado grave, a profilaxia anti-rábica deve ser instituída o mais rápido possível e suspensa caso o animal permaneça vivo por dez dias ou a doença no animal seja afastada por exame laboratorial.

Da mesma forma que nos itens anteriores, se o animal não puder ser observado, deve ser prescrita a profilaxia anti-rábica para o paciente.

Acidentes causados por outros mamíferos

Sempre é bom relembrar que apenas os mamíferos são susceptíveis ao vírus da raiva e os únicos capazes de transmiti-lo. Em relação ao risco de transmissão, podem ser classificados como de baixo, médio ou alto risco.

Animais de baixo risco

Ratos, cobaias, hamsters, demais roedores urbanos e coelhos são considerados de baixo risco. Acidentes causados por esses animais não requerem profilaxia da raiva. Somente em situações especiais, como acidentes com animais de laboratório, ou quando atacam de modo incomum, justifica-se o início da profilaxia anti-rábica.

Macacos mantidos em cativeiro, por mais de um ano, com um mesmo proprietário e com histórico excludente de infecção rábica, também podem ser considerados de baixo risco.

Animais de médio risco

Atualmente, no Brasil, os animais domésticos de interesse econômico, como bovídeos, eqüídeos, caprinos, suínos e ovinos, são considerados de médio risco de transmissão da raiva ao homem. Foram registrados quatro casos de raiva humana transmitidos por esse tipo de animal, no nosso meio, no período de 1980 a 1995 (1 caso transmitido por porco, 1 por boi, 1 por jumento e 1 por cabra)¹. Os acidentes causados por esses animais devem ser investigados em conjunto com veterinários para caracterizar adequadamente o risco de transmissão. É necessário também conhecer a situação da raiva na área de procedência do animal.

A ingestão de produtos originados de animais raivosos oferece baixo risco de infecção, sobretudo se os alimentos passarem por processo de cocção. A literatura científica não registra casos de raiva humana originados por infecção através dessa via.

Pacientes que apresentam ferimentos causados por animais de médio risco devem receber profilaxia anti-rábica.

Animais de alto risco

Morcegos, de qualquer espécie, são considerados de alto risco. Pacientes que apresentam ferimentos suspeitos de terem sido causados por morcegos devem receber profilaxia anti-rábica.

Pode ser difícil identificar um ferimento causado por morcego porque as lesões, geralmente, são discretas, indolores e, às vezes, imperceptíveis. Vários relatos recentes na literatura alertam para esse fato. Há casos de raiva humana comprovadamente transmitida por morcego, sem sinais aparentes de lesão no paciente⁴²⁻⁴⁴.

É comum a presença de morcegos tanto em áreas rurais como em áreas urbanas. Por exemplo, entre os anos de

1997 e 1999, foi identificado o vírus da raiva em quatro morcegos encontrados na área urbana do município de São Paulo: dois na avenida Paulista, um na avenida Dr. Arnaldo (região central) e um no bairro do Jaçana (dados da Comissão de Coordenação do Programa de Raiva do Estado de São Paulo).

Os casos de possível contato com morcego devem ser bem investigados e, na dúvida, o tratamento deve ser instituído. São relativamente freqüentes os relatos sobre morcegos que voam pelo quarto enquanto a pessoa dorme. Nessas situações, geralmente é difícil confirmar ou afastar o contato com o ser humano.

Outros mamíferos silvestres também são considerados de alto risco. Entretanto, causam lesões que, normalmente, são identificadas sem problemas. Pacientes agredidos por esses animais devem receber profilaxia anti-rábica.

Possibilidade de diagnóstico laboratorial do animal causador do acidente

Se o animal puder ser submetido à eutanásia, e o cérebro examinado laboratorialmente por imunofluorescência direta, o tratamento pode ser dispensado ou interrompido se o resultado for negativo.

O resultado do exame não deve ser aguardado por mais de 48 horas após o acidente. Se não for obtido nesse prazo, o tratamento deve ser instituído e, posteriormente, suspenso caso o resultado seja negativo.

Esse procedimento não é indicado em caso de acidentes causados por morcegos e eqüídeos porque o diagnóstico laboratorial por imunofluorescência direta não é conclusivo para esses animais. Nesses casos, a exclusão da doença só pode ser feita com o resultado da prova biológica, que demanda 28 a 45 dias.

Observação do animal

A observação do animal é uma conduta válida apenas para cães e gatos, para os quais são conhecidos os períodos de incubação e transmissão da doença. Até o presente, essa conduta não pode ser adotada para nenhum outro animal, visando a introdução ou suspensão do tratamento anti-rábico.

Transmissão inter-humana de raiva

A transmissão inter-humana de raiva é possível, embora trabalhos publicados sobre esse assunto sejam raros⁴⁵. Há um trabalho relatando dois casos de possível transmissão inter-humana do vírus da raiva, através da saliva⁴⁶.

São bem documentados os casos de transmissão inter-humana de raiva relacionados com transplante de córnea. Até o momento, a literatura médica registra oito casos de raiva em decorrência de transplante de córnea cujos doadores morreram por raiva⁴⁷⁻⁵³.

Ainda que o risco de transmissão inter-humana seja baixo, a indicação de tratamento deve ser considerada para pessoas potencialmente expostas devido ao contato, principalmente, com a saliva de pacientes com raiva.

Não é necessária a indicação de profilaxia para a equipe de saúde que atende o paciente, a menos que ocorra algum acidente com possível exposição ao vírus. As normas de controle de infecção hospitalar devem ser rigorosamente seguidas.

Pacientes com tratamento anterior

Pacientes que já receberam tratamento anti-rábico com vacinas, caso necessitem novo tratamento, não devem receber soro ou imunoglobulina humana anti-rábica^{3,4,22,24}.

Cuidados com os ferimentos^{2,4,22,24,35}

Um dos tópicos mais importante, enfatizado e esquecido. Em qualquer circunstância, é necessária a lavagem do ferimento com água corrente abundante e sabão ou outros detergentes. Essa medida é considerada fundamental tanto para a prevenção da raiva como de outras doenças, como tétano, doença da arranhadura do gato, etc. Deve ser realizada o mais rápido possível. Se não ocorrer no momento do acidente precisa ser feita durante a consulta médica, qualquer que tenha sido o prazo decorrido. A lavagem deve eliminar todas as sujidades. Também é indicado o uso de anti-sépticos que inativam o vírus da raiva, como o álcool e o PVPI.

A sutura da lesão deve ser evitada porque pode facilitar a infiltração do vírus nas terminações nervosas. Se houver necessidade, por comprometimento estético ou devido à extensão e profundidade da lesão, o soro anti-rábico, quando indicado, deve ser infiltrado no local ferido pelo menos uma hora antes da sutura.

A profilaxia do tétano deve ser providenciada de acordo com a norma vigente.

Escolha do esquema de profilaxia anti-rábica pós-exposição

O Quadro 3 indica a conduta e o esquema que deve ser prescrito para a profilaxia anti-rábica de acordo com os fatores que influenciam na indicação e escolha do esquema de tratamento, relacionados anteriormente²⁴.

Esquemas de tratamento pós-exposição

Esquemas com a vacina Fuenzalida-Palacios^{22,24}

Três doses de vacina e observação clínica do cão ou gato

- aplicar nos dias 0, 2 e 4;
- via de administração: IM, na região deltóide; em crianças menores de dois anos pode ser administrada na região ântero-lateral da coxa;
- dose: 1 ml, independente da idade e do peso do paciente.

Vacinação: 7+2 (9 doses)

- aplicar uma dose diariamente, em sete dias consecutivos, e duas doses de reforço, 10 e 20 dias após a administração da 7ª dose;

- via de administração: IM, na região deltóide; em crianças menores de dois anos pode ser administrada na região ântero-lateral da coxa;

- dose: 1 ml, independente da idade e do peso do paciente.

Soro-vacinação: 10+3 (13 doses)

Vacina:

- aplicar uma dose diariamente, em 10 dias consecutivos, e três doses de reforço, 10, 20 e 30 dias após a administração da 10ª dose;

- via de administração: IM, na região deltóide; em crianças menores de dois anos pode ser administrada na região ântero-lateral da coxa;

- dose: 1 ml, independente da idade e do peso do paciente.

Soro anti-rábico ou imunoglobulina humana anti-rábica:

- aplicar no primeiro dia de tratamento (dia 0);

- via de administração: infiltrar no local da lesão; se a quantidade for insuficiente para infiltrar toda lesão, pode ser diluído em soro fisiológico; se não houver possibilidade anatômica para a infiltração de todo soro, uma parte, a menor possível, pode ser aplicada na região glútea;

- dose: soro anti-rábico - 40 UI/kg, ou imunoglobulina humana anti-rábica - 20 UI/kg.

Esquemas com as vacinas produzidas em cultivo celular ou em embrião de pato^{4,24}

Três doses de vacina e observação do cão ou gato

- aplicar nos dias 0, 3 e 7;

- via de administração: IM, na região deltóide; em crianças menores de dois anos pode ser administrada na região ântero-lateral da coxa;

- dose: 0,5 ou 1 ml, dependendo do fabricante. A dose indicada pelo fabricante independe da idade e do peso do paciente.

Vacinação (5 doses)

- aplicar nos dias 0, 3, 7, 14 e 28;

- via de administração: IM, na região deltóide; em crianças menores de 2 anos pode ser administrada na região ântero lateral da coxa;

- dose: 0,5 ou 1 ml, dependendo do fabricante. A dose indicada pelo fabricante independe da idade e do peso do paciente.

Soro-vacinação

Vacina:

- aplicar nos dias 0, 3, 7, 14 e 28;

- via de administração: IM, na região deltóide; em

Quadro 3 - Profilaxia da raiva humana²⁴

| animal agressor | condição do animal | avaliação da área geográfica | natureza da lesão | conduta em relação ao animal | resultado da observação | resultado laboratorial | conduta humana profilática |
|---|---|--|---|---|-------------------------|------------------------|---|
| Cão e gato | A Animal sadio | Área de raiva controlada | Leve: a- arranhadura e ferimentos de mordedura superficiais em tronco e membros | Observar o animal durante 10 dias, a partir da exposição | Sadio | | Encerrar o caso |
| | | Área de raiva não controlada | Grave: (1) a- mordeduras, arranhaduras ou lambeduras de ferimentos na cabeça, pescoço, pés ou mãos b- mordeduras ou arranhaduras múltiplas e/ou profundas c- lambeduras de mucosas | | Doente | | Ver item B |
| | | | | Morto | | Ver item C | |
| | B com condição para diagnóstico laboratorial | | | Sacrificar o animal e enviar material para diagnóstico laboratorial | | Positivo | Iniciar esquema de 3 doses (4) (5) |
| | Animal com sintomas sugestivos de raiva | sem condição para diagnóstico laboratorial | | | | Negativo | Início imediato de soro-vacinação ou esquema de reexposição Completar (ou manter) soro-vacinação |
| C com condição para diagnóstico laboratorial (2) | | | | Enviar material p/ diagnóstico laboratorial | | Positivo | Interromper soro-vascinação Soro-vacinação ou esquema de reexposição |
| Animal morto | sem condição para diagnóstico laboratorial | | | | | Negativo | Soro-vacinação ou esquema de reexposição |
| D Animal desaparecido | | | Leve: a- arranhadura e ferimentos de mordedura superficiais em tronco e membros | | | | Encerrar o caso |
| | | | Grave: a- mordeduras, arranhaduras ou lambeduras de ferimentos na cabeça, pescoço, pés ou mãos b- mordeduras ou arranhaduras múltiplas e/ou profundas c- lambeduras de mucosas | | | | |
| E Animal para descarte (2,3) | | | | Sacrificar o animal e enviar material p/ diagnóstico laboratorial | | Negativo | Vacinação ou esquema de reexposição |
| | | | | | | Positivo | Soro-vacinação ou esquema de reexposição |

Quadro 3 - Profilaxia da raiva humana (continuação)

| animal agressor | condição do animal | avaliação da área geográfica | natureza da lesão | conduta em relação ao animal | resultado da observação | resultado laboratorial | conduta humana profilática |
|--|---|--|--|---|-------------------------|------------------------|---|
| Outros animais domésticos (cavalo, boi, cabrito, etc) | F Animal sadio | | Leve: a- arranhadura e ferimentos de mordedura superficiais em tronco e membros | | | | Vacinação ou esquema de reexposição |
| | G sem condição para diagnóstico laboratorial | | Grave: a- mordeduras, arranhaduras ou lambeduras de ferimentos na cabeça, pescoço, pés ou mãos; b- mordeduras ou arranhaduras múltiplas e/ou profundas; c- lambeduras de mucosas. | | | | Soro-vacinação ou esquema de reexposição |
| | Animal morto | com condição para diagnóstico laboratorial (2) | | Enviar material para diagnóstico laboratorial | | Negativo → | Encerrar o caso |
| | | | | | | Positivo → | Soro-vacinação ou esquema de reexposição |
| H | sem condição para diagnóstico laboratorial | | | | | | Soro-vacinação ou esquema de reexposição |
| | Animal com sintomas sugestivos de raiva | com condição para diagnóstico laboratorial | | Sacrificar o animal e enviar material para diagnóstico laboratorial | | | Início imediato de soro-vacinação ou esquema de reexposição |
| Animais silvestres (exceto morcego) | I Com condição p/ diagnóstico laboratorial (2) | | | | | | Soro-vacinação ou esquema de reexposição |
| | J Sem condição p/ diagnóstico laboratorial | | | | | | Soro-vacinação ou esquema de reexposição |
| Morcegos | L Espécie de alto risco | | | | | | Soro-vacinação ou esquema de reexposição |
| Camundongos, coelhos, hamsters e outros roedores urbanos | M Considerar individualmente | | | | | | Dispensar tratamento profilático, salvo em condições excepcionais |

(1) É necessário avaliar as circunstâncias da agressão e as condições e o comportamento do animal agressor. Podem ser dispensados do tratamento os indivíduos agredidos por cães ou gatos de baixo risco (domiciliados) cuja agressão tenha ocorrido por algum motivo justificável, como defesa própria ou do território, proteção do alimento ou da ninhada, reação a estímulos dolorosos ou maus tratos, etc. Nos casos em que houver dúvidas indicar a vacinação.

(2) O cérebro do animal morto deve ser encaminhado para exame de imunofluorescência direta para diagnóstico de raiva. O resultado negativo, fornecido por laboratório credenciado, permite a dispensa do tratamento profilático do paciente. Entretanto, não deve ser aguardado por mais de 48 horas. Se não for obtido nesse período, o tratamento deve ser iniciado e posteriormente suspenso caso seja negativo. Este

procedimento não é indicado para eqüídeos e morcegos. Para esses animais, a exclusão da doença só pode ser feita com o resultado da prova biológica que demanda entre 28 e 35 dias.

(3) Animal para descarte: animal errante ou cujo proprietário autorize a eutanásia.

(4) Quando houver necessidade de passar do esquema de 3 doses de vacinas em dias alternados e observação do cão ou gato para outro esquema, prescrever o soro (se indicado) e as doses de vacinas que faltarem.

(5) Nos casos em que o soro não for administrado no início da vacinação (dia zero), administrar assim que possível antes da aplicação da 7ª dose da vacina Fuenzalida-Palácios ou da 3ª dose das vacinas de cultivo celular ou embrião de pato, após o que seu emprego não é mais indicado.

crianças menores de dois anos pode ser administrada na região ântero-lateral da coxa;

- dose: 0,5 ou 1 ml, dependendo do fabricante.

Soro anti-rábico ou imunoglobulina humana anti-rábica:

- aplicar no primeiro dia de tratamento (dia 0);

- via de administração: infiltrar no local da lesão; se for insuficiente para infiltrar toda a lesão, pode ser diluído; se não houver possibilidade anatômica para infiltrar todo o soro, uma parte, a menor possível, pode ser aplicada na região glútea;

- dose: soro anti-rábico - 40 UI/kg, ou

imunoglobulina humana anti-rábica - 20 UI/kg.

Pacientes que apresentam reações adversas graves após a administração da Fuenzalida-Palácios^{22,24}

No Quadro 4, está indicado o esquema recomendado para a complementação do tratamento com vacinas de cultivo celular ou embrião de pato dos casos em que é indicada a interrupção do tratamento com a vacina Fuenzalida-Palácios.

Quadro 4 - Esquema de complementação vacinal com as vacinas de cultivo celular ou embrião de pato em casos de interrupção do esquema com a Fuenzalida-Palácios^{22,24}

| Doses aplicadas de Fuenzalida-Palácios | Doses de vacinas de cultivo celular ou embrião de pato a serem aplicadas | Dias de administração |
|--|--|---|
| Até 3 | 5 | 0*, 3, 7, 14, 28 |
| 4 - 6 | 4 | 0*, 4, 11, 25 |
| 7 - 9 | 3 | 0*, 7, 21 |
| antes do 1º reforço | 2 | datas previstas p/ os reforços da Fuenzalida-Palácios |
| antes do 2º reforço | 1 | Data prevista p/ o 2º reforço da Fuenzalida-Palácios |

(*)Dia do início da administração da vacina de cultivo celular ou embrião de pato

Profilaxia de pacientes previamente tratados

Esta é uma situação complexa, peculiar da prevenção da raiva; no entanto, são poucos os artigos disponíveis na literatura médica em geral que abordam esse assunto. O paciente previamente vacinado nem sempre apresenta título protetor de anticorpos, portanto deve receber doses de reforço da vacina em caso de novo acidente com risco

de exposição ao vírus. A recomendação encontrada com maior frequência na literatura é a indicação de duas doses de vacinas produzidas em cultivo celular ou em embrião de pato, nos dias 0 e 3, para pacientes re-expostos que previamente receberam tratamento completo com uma dessas vacinas^{2,4,54,55}.

Nos Quadros 5 e 6, há uma proposta de esquema de profilaxia da raiva para esses pacientes levando-se em conta^{2,4,22,24}:

- a vacina utilizada no tratamento anterior, Fuenzalida-Palácios ou vacinas produzidas em cultivo celular ou embrião de pato;

- tempo decorrido entre o tratamento anterior e o risco de nova exposição;

- número de doses aplicadas no tratamento anterior. Nem sempre o tratamento prescrito é administrado de forma completa; pode ser suspenso porque o risco da doença é afastado ou porque o paciente simplesmente interrompe por conta própria.

Comentários

Sobre a indicação de três doses e observação clínica do cão ou gato²⁴

A indicação de três doses de vacina é sempre condicionada à observação do animal, cão ou gato, por 10 dias. O fundamento da sua indicação é o dilema que o profissional enfrenta ao se deparar com uma lesão grave, causada por animal sadio, de área de raiva não controlada e, portanto, com risco de estar no período de incubação da doença. Esse esquema deve ser interpretado como o início do tratamento de prevenção da raiva e não como tratamento completo. Se o animal permanecer sadio durante o período de 10 dias, é desnecessário dar continuidade ao tratamento, uma vez que fica afastada a hipótese de raiva no animal.

Caso ocorra alguma intercorrência com o animal, como doença, morte ou desaparecimento, impossibilitando a observação, é necessário dar continuidade ao tratamento passando para o esquema de vacinação ou sorovacinação.

O soro, se indicado (ver observação seguinte), deve ser administrado assim que a intercorrência com o animal for conhecida.

As doses restantes de vacina devem ser administradas até completar o esquema; se for a Fuenzalida-Palácios, deve ser prescrita em dias consecutivos para completar o esquema básico e, em seguida, os reforços conforme indicado no item *Esquemas com a vacina Fuenzalida-Palácios*. As vacinas produzidas em cultivo celular ou em embrião de pato devem ser administradas de acordo com o esquema proposto no item *Esquemas com as vacinas produzidas em cultivo celular ou em embrião de pato*.

Quadro 5 - Tratamento pós-exposição proposto para pacientes que receberam tratamento prévio com a vacina Fuenzalida-Palácios, em relação ao tempo decorrido entre o término do tratamento anterior e o novo risco de exposição²⁴

| Tempo decorrido | Esquema anterior com a Fuenzalida-Palácios | Conduta com a vacina Fuenzalida-Palácios | Conduta com vacinas de cultivo celular ou embrião de pato |
|----------------------------|---|--|---|
| Há menos de 15 dias | completo | não indicar vacinação | não indicar vacinação |
| | pelo menos 5 doses em dias seguidos ou 3 em dias alternados | indicar doses faltantes | indicar doses faltantes de acordo com o Quadro 4 |
| De 15 a 90 dias | completo | não indicar vacinação | não indicar vacinação |
| | pelo menos 5 doses em dias seguidos ou 3 em dias alternados | indicar 3 doses da vacina com 2 ou 3 dias de intervalo | indicar duas doses de vacina nos dias 0 e 3 |
| Após 90 dias | completo | indicar 3 doses da vacina com 2 ou 3 dias de intervalo | indicar duas doses de vacina nos dias 0 e 3 |
| | demais pacientes | esquema de pós-exposição | esquema de pós-exposição |

- Sobre a administração do soro ou imunoglobulina humana anti-rábica^{2,22,24,55}

Quando o soro ou a imunoglobulina humana anti-rábica não forem aplicados no dia zero, dia do início do esquema de vacinação, podem ser administrados em qualquer momento, desde que seja antes da aplicação da 7^a dose da vacina Fuenzalida-Palácios ou da aplicação da 3^a dose das vacinas produzidas em cultivo celular ou em embrião de pato.

Após esses momentos, não é mais indicada a prescrição.

Sobre o uso em imunodeprimidos e gestantes^{4,22,24,27,56}

Não há contra-indicação para o tratamento de imunodeprimidos e gestantes. No entanto, esses pacientes devem ser tratados preferencialmente com vacinas produzidas em cultivo celular ou em embrião de pato.

*Sobre outros esquemas*⁴

Existem outros esquemas de tratamento pós-exposição também reconhecidos pela OMS.

Conclusão

A raiva é uma doença fatal que acomete os mamíferos. Na forma mais comum de transmissão, vírus secretados

Quadro 6 - Tratamento pós-exposição proposto para pacientes que receberam tratamento prévio com a vacina de cultivo celular ou embrião de pato, em relação ao tempo decorrido entre o término do tratamento anterior e o novo risco de exposição¹⁷

| Tempo decorrido | Esquema anterior | Conduta: vacina de cultivo celular ou embrião de pato |
|----------------------------|------------------------------|---|
| há menos de 15 dias | completo | não indicar vacinação |
| | incompleto | indicar doses faltantes |
| entre 15 e 90 dias | completo | não indicar vacinação |
| | incompleto | indicar 4 doses nos dias 0,3,7,28 |
| | 1 ou 2 doses 3 ou 4 doses | indicar 2 doses de nos dias 0 e 3 |
| após 90 dias | completo | indicar 2 doses nos dias 0 e 3 |
| | incompleto | esquema de pós-exposição |

pelas glândulas salivares do animal penetram no organismo humano através de lesões na pele, geralmente causadas pelo próprio animal, ou através das mucosas, mesmo que intactas.

Pelo menos 4 milhões de pessoas recebem, anualmente, em todo o mundo, imunobiológicos para a prevenção da raiva após acidentes em que houve risco de exposição ao vírus. No Brasil, mais de 300.000 pessoas são tratadas por ano. O risco de um paciente não tratado desenvolver a doença, após acidente com animal sabidamente doente, varia entre 3 e 80%, dependendo da localização e da gravidade do ferimento⁵⁵.

O cão continua sendo o principal responsável pela transmissão do vírus no mundo não desenvolvido, Brasil inclusive. O controle da raiva na população canina é a principal medida de prevenção da raiva no ser humano. É realizada através de ações que envolvem captura e eliminação de cães não domiciliados e vacinação anti-rábica canina. Vacinas para cães são disponíveis desde a década de 20. Também são disponíveis vacinas para outros animais domésticos.

A profilaxia anti-rábica pós-exposição do ser humano combina limpeza criteriosa do ferimento - com água, sabão e anti-sépticos que inativam o vírus -, vacinas e soro ou imunoglobulina anti-rábica. São vários os esquemas possíveis de profilaxia anti-rábica. Tanto a indicação como a escolha adequada do esquema de profilaxia dependem da avaliação do risco de transmissão do vírus que é realizada pela análise da gravidade da lesão, da espécie animal envolvida e, dependendo da espécie, do quadro clínico do animal no momento do acidente e da situação da raiva na área de sua procedência. Nos casos de acidentes causados por cão ou gato, é necessário também conhecer os hábitos de vida do animal e mantê-lo em observação durante dez dias; se permanecerem vivos durante esse período, o risco de transmissão do vírus pode ser afastado.

O exame laboratorial do cérebro do animal, por imunofluorescência direta, deve ser realizado sempre que possível; o resultado negativo possibilita a dispensa do tratamento do paciente ou sua interrupção, caso tenha sido iniciado. Essa conduta não é indicada apenas para acidentes causados por morcegos ou eqüinos, cuja confirmação da doença é feita pela prova biológica, mais demorada. O exame laboratorial do animal, além de ser necessário para a indicação do tratamento do paciente, possibilita o mapeamento do risco da doença na região de procedência do animal.

Referências bibliográficas

1. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Coordenação de Controle de Zoonoses e Animais Peçonhentos. Programa Nacional de Profilaxia da Raiva. 1983-1998.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Human rabies prevention - United States, 1999: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP): MMWR 1999;48 (Nº RR-1).
3. Wild H. Rabies, 1996. International Journal of Infectious Disease 1997; 1: 135-42.
4. WHO Expert Committee on Rabies, 8th report. Geneva: World Health Organization, 1992 (WHO Technical Report Series, No. 824).
5. Blancou J, Meslin F-X. Modified live-virus rabies vaccines for oral immunization of carnivores. In: Meslin F-X, Kaplan MM, Koprowski, ed. Laboratory techniques in rabies. 4^a ed. Geneva: World Health Organization; 1996. p. 324-37.
6. Fu FZ. Rabies and rabies research: past, present and future. Vaccine 1997;15: S20-4
7. John JT. An ethical dilemma in rabies immunization. Vaccine 1997;15: S12-5
8. Fuenzalida E, Palacios R. Un método mejorado en la preparación de la vacuna antirrábica. Boletín del Instituto de Bacteriología de Chile; 1955.
9. Diaz AM. Suckling-mouse brain vaccine. In: Meslin F-X, Kaplan MM, Koprowski, ed. Laboratory techniques in rabies. 4^a ed. Geneva: World Health Organization; 1996. p. 243-50.
10. Wiktor TJ, Plotkin SA, Grella DW. Human cell culture rabies vaccine. JAMA 1973; 224: 1170-1
11. Nicholson KG. Cell-culture vaccines for human use: general considerations. In: Meslin F-X, Kaplan MM, Koprowski, ed. Laboratory techniques in rabies. 4^a ed. Geneva: World Health Organization; 1996. p. 272-9.
12. Fescharek R. What can be learned from a decade of worldwide postmarketing surveillance. Abstracts of the International Rabies Meeting; Institut Pasteur, Paris; March 13-14, 1997. p. 6.07.
13. Mortiere MD, Falcone AL. An acute neurologic syndrome temporally associated with postexposure treatment of rabies. Pediatrics 1997; 100: 720-1.
14. Dreesen DW. A global review of rabies vaccines for human use. Vaccine 1997;15: S2-6.
15. 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 1989;7: 125-8.
16. Montagnon B, Fanget B. Purified Vero cell vaccine for humans. In: Meslin F-X, Kaplan MM, Koprowski, ed. Laboratory techniques in rabies. 4^a ed. Geneva: World Health Organization; 1996. p. 285-96.
17. Nicholson KG, Farrow PR, Bijok U, Barth R. Pre-exposure studies with purified chick embryo cell culture vaccine and human diploid cell vaccine: Serological and clinical responses in man. Vaccine 1987; 5: 208-10.
18. Benjavongkulchai M, Kositprapa C, Limsuwun K, Khawplod P, Thipkong P, Chomchey P et al. An immunogenicity and efficacy study of purified chick embryo cell culture rabies vaccine manufactured in Japan. Vaccine 1997; 15: 1816-9.
19. Barth R, Franke V. Purified chick-embryo cell vaccine for humans. In: Meslin F-X, Kaplan MM, Koprowski, ed. Laboratory techniques in rabies. 4^a ed. Geneva: World Health Organization; 1996. p. 290-6.
20. Khawplod P, Gleuck R, Wilde H, Tantawichien T, Chomchey P, Thipkong P et al. Immunogenicity of purified duck embryo rabies vaccine (Lyssavac-N) with use of the WHO-approved intradermal postexposure regimen. Clin Infect Dis 1995; 20: 646-51.
21. Glück R. Purified duck-embryo vaccine for humans. In: Meslin F-X, Kaplan MM, Koprowski, ed. Laboratory techniques in rabies. 4^a ed. Geneva: World Health Organization; 1996. p. 253-9.

22. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Coordenação de Controle de Zoonoses e Animais Peçonhentos. Programa Nacional de Profilaxia da Raiva. Norma Técnica de Tratamento Profilático Anti-Rábico Humano. 1994 1ª ed. Brasília: Fundação Nacional de Saúde.
23. WHO World Survey of Rabies nº 30, for the year 1994. Geneva. World Health Organization 1994.
24. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo: Instituto Pasteur. Profilaxia da raiva em humanos. Norma técnica. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, São Paulo. 1999. (no prelo)
25. Held RJ, Adaros LH. Neurological disease in man following administration of suckling-mouse antirabies vaccine. *Bulletin of the World Health Organization* 1972; 46: 321-7.
26. Cabrera J, Griffin DF, Johnson DF. Unusual features of the Guillain-Barré syndrome after rabies vaccine prepared in suckling mouse brain. *Journal of the Neurological Sciences* 1987; 81: 239-45.
27. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Normas para os centros de referência para imunobiológicos especiais. Ministério da Saúde. Brasília, 1994.
28. Habel K, Koprowski H. Laboratory data supporting the clinical trial of antirabies serum in persons bitten by a rabid wolf. *Bull World Health Organ* 1955; 13: 773-9.
29. Wilde H, Chutivongse S. Equine rabies immunoglobulin: a product with an undeserved poor reputation. *Am J Trop Med Hyg* 1990;42: 175-8.
30. Hong HA, Rooijackers EJM, Ke NT, Groen J, Osterhaus ADME. Methods for purification of equine rabies immunoglobulin: effects on yield and biological activity. *Biologicals* 1994; 22: 1-6.
31. Luekrajang T, Wangsai J, Phanuphak P. Production of antirabies serum of equine origin. In: Meslin F-X, Kaplan MM, Koprowski, ed. *Laboratory techniques in rabies*. 4ª ed. Geneva: World Health Organization; 1996. p. 401- 4.
32. Wilde H, Thipkong P, Sitprija V, Chaiyabutr N. Heterologous antisera and antivenins are essential biologicals: perspectives on a worldwide crises. *Annals of Internal Medicine* 1996; 125:233-6.
33. Fitzgerald EA, Rastogi SC. A collaborative study to establish an international standard rabies immunoglobulin of human origin. *J Biol Stand* 1985; 13: 327-33
34. Fournier P, Sikes RK. Production of human rabies immunoglobulin. In: Meslin F-X, Kaplan MM, Koprowski, ed. *Laboratory techniques in rabies*. 4ª ed. Geneva: World Health Organization; 1996. p. 411-6.
35. Wild H. Postexposure rabies treatment: view from southeast Asia 1997. *Abstracts of the International Rabies Meeting; Institut Pasteur, Paris; March 13-14, 1997*. p. 6.01.
36. Thongcharoen P, Chantapong W. Possible factors influencing unsuccessful protection of post-exposure prophylaxis for rabies by human diploid cells vaccine. *J Med Assoc Thai* 1985; 68: 386-7.
37. Cupo P, Azevedo-Marques MM, Menezes JB, Hering S. Reações de hipersensibilidade imediata após o uso de soros antivenenos: valor prognóstico dos testes de sensibilidade intradérmicos. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1991; 33: 115-22.
38. Bucarety F, Douglas JL, Fonseca MRCC, Zambrone FAD, Vieira RJ. Envenenamento ofídico em crianças: frequência de reações precoces ao antiveneno em pacientes que receberam pré-tratamento com antagonistas H1 e H2 da histamina e hidrocortisona. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1994; 36: 451-7.
39. Tantawichien T, Benjavongkulchai M, Wilde H, Jaijaroensup W, Siakasem A, Chareonwai S, Yountong C et al. Value of skin testing for predicting reactions to equine immune globulin. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 660-2.
40. American Academy of Pediatrics. Active and Passive Immunization. In: Peter G, ed. *1997 Red Book: Report of the Committee on Infectious Disease*. 24ª ed. Elk Grove Village. IL: American Academy of Pediatrics; 1997. p. 36-47.
41. WHO. Report of a WHO consultation on intradermal application of human rabies vaccines; March 13-14 1995; Geneva: World Health Organization, 1995.
42. Debbie JG, Trimarchi CV. Prophylaxis for suspected exposure to bat rabies (commentary). *Lancet* 1997; 350: 1790-1.
43. CDC. Human rabies - Montana and Washington, 1997. *MMWR* 1997; 46:770-4.
44. CDC. Human rabies - Texas and New Jersey, 1997. *MMWR* 1998; 47: 1-5.
45. Helmick CG, Tauxe RV, Vernon AA. Is there a risk to contacts of patients with rabies? *Rev Infect Dis* 1987; 9, 511-8.
46. Fekadu M, Endeshaw T, Wondimagegnehu A, Bogale Y, Teshager T, Olson JG. Possible human-to-human transmission of rabies in Ethiopia. *Ethiop Med J* 1996; 34: 123-7
47. Houff SA, Burton RC, Wilson RW, Henson TE, London WT, Baer GM et al. Human-to-human transmission of rabies virus by corneal transplant. *N Engl J Med* 1979; 300: 603-4.
48. CDC. Human-to-human transmission of rabies via corneal transplant - France. *MMWR* 1980; 29: 25-6.
49. CDC. Human-to-human transmission of rabies via corneal transplant - Thailand. *MMWR* 1981; 30: 473-4.
50. Baer GM, Shaddock JH, Houff SA, Harrison AK, Gardner JJ. Human rabies transmitted by corneal transplant. *Arch Neurol* 1982; 39: 103-7.
51. Gode GR, Bhide NK. Two rabies death after corneal grafts from one donor. *Lancet* 1988; 2: 791.
52. WHO. Two rabies cases following corneal transplantation. *Weekly Epidemiol Rec* 1994; 69: 330.
53. Jadavi MA, Fayaz A, Mirdehghan SA, Ainollahi B. Transmission of rabies by corneal graft. *Cornea* 1996; 15: 431-3.
54. Khawplod P, Wilde H, Yenmuang W, Benjavongkulchai M, Chomchey P. Immune response to tissue culture rabies vaccine in subjects who had previous postexposure treatment with Semple or suckling mouse brain vaccine. *Vaccine* 1996; 16: 1549-52.
55. Plotkin SA, Rupprecht CE, Koprowski H. Rabies vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, ed. *Vaccines 3ª ed*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1999. p.743-66.
56. Chutivongse S, Wilde H, Benjavongkulchai M, Chomchey P, Punthawong S. Postexposure rabies vaccination during pregnancy: effect on 202 women and their infants. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 818-20.

Endereço para correspondência:

Dr. Wagner Augusto da Costa

Av. Paulista, 393 - São Paulo - SP - CEP 013111-000

Fone: 11 288.0088 - Fax: 11 289.0831