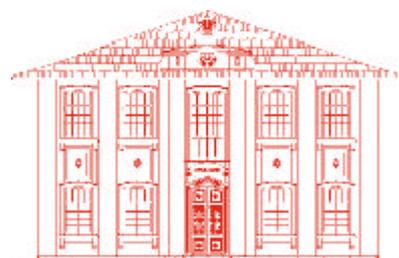


4

Manual Técnico do
Instituto Pasteur

Profilaxia da Raiva Humana

Instituto Pasteur - São Paulo, SP



Governador do Estado de São Paulo

Mário Covas

Secretário de Estado da Saúde

José da Silva Guedes

Coordenador dos Institutos de Pesquisa

José da Rocha Carvalheiro

Diretora do Instituto Pasteur

Neide Yumie Takaoka

Instituto Pasteur (IP)
São Paulo, SP



Profilaxia da raiva humana

Wagner Augusto da Costa (Instituto Pasteur, São Paulo/SP)

Carlos Armando de Ávila (Hospital do Servidor Público Estadual,
São Paulo/SP)

Elizabeth Juliana Ghiuro Valentine (Instituto Butantan, São Paulo/SP)

Maria de Lourdes Aguiar Bonadia Reichmann (Instituto Pasteur,
São Paulo/SP)

Maria Rosana Issberner Panachão (Instituto Pasteur, São Paulo/SP)

Ricardo Siqueira Cunha (Instituto Pasteur, São Paulo/SP)

Rosalvo Guidolin (Instituto Butantan, São Paulo/SP)

Teresa Mitiko Omoto (Instituto Pasteur, São Paulo/SP)

Vera Lucia Bolzan (Instituto Pasteur, São Paulo/SP)

Manual Técnico do Instituto Pasteur

Número 4

2000

(2ª edição – revisada e atualizada)

Distribuição e informação:

Instituto Pasteur
Av. Paulista, 393
CEP 01311-000 São Paulo, SP, Brasil

É permitida a reprodução total ou parcial desta obra,
desde que citada a fonte.

2ª edição – revisada e atualizada
Tiragem: 1.500 exemplares
Impresso no Brasil

Revisão de texto e normalização: Maria Mércia Barradas

Digitação: Maria das Graças Silva

Editoração eletrônica: Suzete J. da Silva

Capa: José Henrique Fontelles

Ficha catalográfica

Costa, Wagner Augusto da

Profilaxia da raiva humana, por Wagner Augusto da Costa, Carlos Armando de Ávila, Elizabeth Juliana Ghiuro Valentine, Maria de Lourdes Aguiar Bonadia Reichmann, Ricardo Siqueira Cunha, Rosalvo Guidolin, Maria Rosana Issberner Panachão, Teresa Mitiko Omoto e Vera Lucia Bolzan. 2ª ed. São Paulo, Instituto Pasteur, 2000 (Manuais, 4) 33p. il.

1. Raiva – profilaxia. 2. Vacinação em humanos. I. Instituto Pasteur, São Paulo, SP. II. Título.

Apresentação

Este Manual – Profilaxia da Raiva Humana – substitui a Norma Técnica anterior, de 1994/95, na medida em que seu conteúdo atualiza os conhecimentos na questão, apropriando-se dos avanços científicos e tecnológicos dos últimos anos.

Além disso, constitui um marco para o Estado de São Paulo, pois o Governo Estadual – sensibilizado com a ocorrência de reações neurológicas adversas à vacina tipo Fuenzalida & Palácios modificada, contra a raiva humana, distribuída gratuitamente pelo Ministério da Saúde – optou por substituir esse imunobiológico por outro menos reatogênico e mais potente.

Como o país não é auto-suficiente na produção de vacinas para uso humano, a não ser no caso daquela produzida a partir de tecido de SNC animal, a Secretaria de Estado da Saúde ainda deverá, por alguns anos, adquirir no mercado internacional as vacinas contra a raiva produzidas em cultura de células ou substrato semelhante recomendadas pelos órgãos reconhecidos internacionalmente (OMS/OPS).

No texto deste Manual estão contemplados os esquemas de vacinação (pré e pós-exposição) que rotineiramente são utilizados na profilaxia de raiva humana, tanto com a vacina Fuenzalida & Palácios modificada, quanto com as de cultivo celular.

A Profilaxia da Raiva Humana, tendo em vista que a doença é fatal, constitui um tratamento no qual a conduta médica deve considerar todos os aspectos envolvidos com cada paciente.

A vacina descoberta em 1885 por Louis Pasteur permitiu que o destino do paciente infectado não fosse fatalmente o óbito, e decorridos quase 115 anos muito se evoluiu, mas infelizmente ainda ocorrem casos humanos de raiva.

Há necessidade de que o médico avalie cada caso, prescrevendo de forma adequada o tratamento, quando necessário, e não tratando as pessoas que tiveram envolvimento com animais, em casos em que não houver necessidade.

O profissional médico deve levar em conta a situação epidemiológica da circulação do vírus; nesse aspecto, deve-se comentar que nos últimos anos houve uma importante alteração no perfil epidemiológico da raiva entre os animais, no Estado de São Paulo. Em 1995 ocorreram quase 170 casos de raiva em animais de estimação (cão e gato) e em 1999 (até novembro) apenas cinco casos foram positivos para a raiva nestas espécies.

Por outro lado, nesse mesmo período, verificou-se um aumento significativo da raiva em herbívoros e nos morcegos em geral (hematófagos e não hematófagos).

Nos países em desenvolvimento, o cão é ainda o principal agressor e transmissor da doença aos seres humanos, sendo a avaliação da circulação do

vírus rábico na espécie canina um dos principais parâmetros para que a doença seja considerada controlada.

Para que se possa declarar a raiva controlada no Estado de São Paulo, é necessário que os municípios passem a enviar um maior número de material para diagnóstico laboratorial da raiva. Somente desta forma, encontrando-se resultados negativos, poder-se-á demonstrar então que a transmissão da doença, pela cepa do vírus proveniente do cão, não ocorre mais em nosso meio.

Com isso, além da substituição da vacina, o Estado de São Paulo estará em uma etapa semelhante à dos países desenvolvidos, em que a preocupação, no que diz respeito à transmissão da doença aos seres humanos, será com a raiva nos animais silvestres, especialmente nos morcegos.

São Paulo, novembro de 1999

Neide Yumie Takaoka
Diretora Geral do Instituto Pasteur

Apresentação

(2ª edição)

Os exemplares do Manual Técnico do Instituto Pasteur, número 4 – Profilaxia da raiva humana – lançado em novembro último, foram rapidamente distribuídos por se tratar de documento de consulta dos profissionais que prestam assistência às pessoas que tiveram envolvimento com mamíferos.

Muitas foram as dúvidas que surgiram em virtude da mudança do tipo de vacina contra a raiva utilizada no Estado de São Paulo, ocorrida em janeiro de 2000, com a introdução das vacinas de cultivo celular em substituição à vacina Fuenzalida & Palácios modificada. Uma das indagações mais frequentes é a conduta para os pacientes que não comparecem nas datas agendadas, objeto de informe que está sendo enviado e foi incorporado nesta segunda edição.

São Paulo, agosto de 2000

Neide Yumie Takaoka
Diretora Geral do Instituto Pasteur

Agradecimentos

Os autores agradecem a valiosa colaboração recebida de:

- **Carlos Roberto Zanetti** (Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis/SC), que esclareceu várias dúvidas sobre imunologia, em especial aspectos relativos à resposta imune e provas laboratoriais para dosagem de anticorpos anti-rábico;
- **Ivanete Kotait** (Instituto Pasteur, São Paulo/SP), que colaborou na elucidação de questões relacionadas ao diagnóstico laboratorial da raiva, assim como sobre a doença em herbívoros e quirópteros; e
- **Neide Yumie Takaoka** (Instituto Pasteur, São Paulo/SP), que colaborou nas questões do tratamento profilático de um modo geral, por ter direta ou indiretamente participado das normas técnicas anteriores.

As sugestões recebidas muito contribuíram para que este Manual Técnico – Profilaxia da Raiva Humana pudesse vir a público.

ABREVIATURAS UTILIZADAS

CVS	<i>Challenge Virus Standard</i>
HDCV	Vacina produzida em cultura de células diplóides humanas (<i>Human Diploid Cell Vaccine</i>)
HKCV	Vacina produzida em cultura de células de rim de hamster (<i>Primary Hamster Kidney Cell Vaccine</i>)
HRIG	Imunoglobulina humana anti-rábica (<i>Human Rabies Immunoglobulin</i>)
ID	Intradérmico
IM	Intramuscular
NIH	<i>National Institutes of Health, USA</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCEV	Vacina purificada produzida em cultura de células de embrião de galinha (<i>Purified Chick-Embryo Vaccine</i>)
PDEV	Vacina purificada produzida em embrião de pato (<i>Purified Duck-Embryo Vaccine</i>)
PV	Cepa Pasteur
PVCV	Vacina purificada produzida em cultura de células Vero (<i>Purified Vero Cell Vaccine</i>)
RVA	Vacina adsorvida produzida em cultura de células diplóides de pulmão de feto de macaco <i>Rhesus</i> (<i>Rabies Vaccine Adsorbed</i>)
SAR	Soro anti-rábico
UI	unidade internacional

Profilaxia da raiva humana

SUMÁRIO

Apresentação	
Agradecimentos	
Considerações gerais	1
Situação da raiva humana no Brasil e em São Paulo	1
Avaliação do risco de infecção pelo vírus da raiva	2
Natureza da exposição	2
Espécie animal	3
Cães e gatos	4
Outros mamíferos	6
Animais de alto risco	6
Animais de médio risco	6
Animais de baixo risco	7
Transmissão inter-humana de raiva	7
Vacinas contra a raiva humana	8
Vacina Fuenzalida & Palácios modificada	8
Eventos adversos	8
Vacinas produzidas em cultura celular e em embrião de pato	10
Conservação, dose e via de administração das vacinas produzidas em cultura celular e da vacina produzida em embrião de pato	11
Soro anti-rábico e imunoglobulina humana anti-rábica	12
Soro anti-rábico de origem eqüina	13
Imunoglobulina humana anti-rábica	16
Conduta em relação ao paciente	16
Cuidados com o ferimento	16

Paciente exposto a riscos causados por cão ou gato	16
Situação clínica do animal no momento da exposição	17
Observação clínica do animal	17
Paciente exposto a riscos causados por outros animais	18
Procedimentos para a colheita e o encaminhamento de material para o diagnóstico laboratorial	19
Esquemas de tratamento profilático da raiva humana	19
Pré-exposição	19
Esquema de pré-exposição com a vacina Fuenzalida & Palácios modificada	22
Esquema de pré-exposição com as vacinas produzidas em cultura celular ou em embrião de pato	22
Avaliação sorológica	22
Pós-exposição	23
Esquemas com a vacina Fuenzalida & Palácios modificada	23
Esquemas com as vacinas produzidas em cultura celular ou em embrião de pato	23
Esquema de complementação do tratamento – com vacinas de cultura celular ou embrião de pato – para os casos em que é necessário interromper o esquema com a Fuenzalida & Palácios modificada	24
Comentários	25
Condução em caso de reexposição para pacientes que previamente receberam vacinas contra a raiva para tratamento pós-exposição	26
Tratamento profilático pós-exposição de pacientes que receberam esquema pré-exposição	28
Tratamento profilático pós-exposição, com vacinas de cultivo celular ou embrião de pato, em casos de pacientes faltosos	29
Bibliografia consultada	31

Profilaxia da raiva humana

CONSIDERAÇÕES GERAIS

A raiva é uma encefalite viral grave transmitida por mamíferos, únicos animais susceptíveis ao vírus. Não existe tratamento específico para a doença. Após a instalação do quadro clínico, as únicas condutas possíveis se limitam a diminuir o sofrimento do paciente. São raros os casos de pacientes com quadro confirmado de raiva que não evoluíram para óbito, mesmo com o auxílio de todo arsenal terapêutico moderno. A literatura médica registra apenas três pacientes que sobreviveram à doença, mas em apenas um há evidências conclusivas de que se tratava realmente de caso de raiva humana. Por isso, o temor à doença é grande e a profilaxia, no paciente potencialmente infectado pelo vírus da raiva, deve ser rigorosamente executada.

A profilaxia da raiva humana pode ser feita pré ou pós-exposição ao vírus. A profilaxia pré-exposição, realizada com vacinas, é indicada para as pessoas que, devido à atividade profissional, correm o risco de exposição ao vírus, como veterinários, pesquisadores, etc.

A profilaxia pós-exposição é indicada para as pessoas que acidentalmente se expuseram ao vírus; combina a limpeza criteriosa da lesão e a administração da vacina contra a raiva, isoladamente ou em associação com o soro ou a imunoglobulina humana anti-rábica. É o único meio disponível para evitar a morte do paciente infectado, desde que adequada e oportunamente aplicada. Entretanto, a indicação desnecessária da profilaxia expõe o paciente a riscos de eventos adversos, além de ser um desperdício de recursos públicos, o que compromete a qualidade do sistema de saúde.

A integração dos serviços de atendimento médico e médico veterinário, a análise do tipo e das circunstâncias da exposição, a avaliação do animal potencialmente transmissor do vírus e do risco epidemiológico da raiva, na região de sua procedência, são fatores decisivos para a adoção da conduta adequada.

SITUAÇÃO DA RAIVA HUMANA NO BRASIL E EM SÃO PAULO

O número de casos notificados de raiva humana vem diminuindo, no Brasil, desde a década de 1980.

A tabela 1 apresenta o número de casos notificados de raiva humana no Brasil, segundo o animal transmissor, no período de 1990 a 1998. Como pode ser

observado, o cão continua sendo o principal transmissor da doença no nosso meio, sendo responsável por 71,3% dos casos notificados, seguido pelo morcego, responsável por 12,8% dos casos. Nesse mesmo período, no Estado de São Paulo, foram notificados seis casos da doença, todos transmitidos por cães (dois casos no ano de 90 e um caso nos anos de 92, 93, 95 e 97).

Tabela 1: Casos de raiva humana no Brasil, segundo o animal transmissor (1990 a 1998)

Animais agressores	Número anual de casos										
	90	91	92	93	94	95	96	97	98	Total	%
Cães	50	49	38	38	16	27	20	18	17	273	71,3
Morcegos	11	8	14	5	3	2	1	1	4	49	12,8
Gatos	2	3	2	4	2	1	1	3	2	20	5,2
Macacos	0	4	1	1	0	0	1	0	3	10	2,6
Raposas	1	1	1	1	0	0	0	0	0	4	1,0
Outros (*)	1	0	1	0	0	0	0	1	0	3	0,8
Ignorado	8	5	3	1	1	2	2	2	0	24	6,3
Total	73	70	60	50	22	32	25	25	26	383	100,0

(*) Outros animais silvestres, porco, cavalo e outros eqüinos, boi, cabra, etc.
Fonte: MS/FNS/CENPI/CNCZAP

AVALIAÇÃO DO RISCO DE INFECÇÃO PELO VÍRUS DA RAIVA

A avaliação do risco de infecção pelo vírus da raiva, em uma pessoa exposta devido ao contato com animais, depende dos seguintes fatores:

NATUREZA DA EXPOSIÇÃO

A infecção, na situação mais comum, ocorre quando a pessoa é exposta ao vírus excretado pelas glândulas salivares do animal infectado. O vírus é introduzido no organismo humano através de ferimentos com solução de continuidade da pele ou através das mucosas. A pele íntegra é uma barreira importante ao vírus da raiva, mas as mucosas são permeáveis, mesmo quando intactas.

O vírus da raiva é neurotrópico. Depois de penetrar no organismo humano, pode atingir as terminações nervosas periféricas e iniciar a migração para o sistema nervoso central, protegido pela camada de mielina. As manifestações clínicas da doença só têm início a partir do momento em que o vírus atinge o sistema nervoso central, quando são inúteis as medidas profiláticas. Por isso, a gravidade da exposição está ligada à possibilidade de que o vírus atinja as terminações nervosas periféricas, e o sucesso da profilaxia consiste em criar barreiras para que tal fato não ocorra.

A exposição pode ocorrer em função de:

- mordedura, que é a penetração dos dentes do animal na pele;

- arranhadura, que é o ferimento causado pelas unhas ou dentes do animal;
- lambedura, quando ocorre o contato da língua do animal com áreas da pele recentemente escoriadas ou com as mucosas;
- contato da saliva, outras secreções ou tecidos potencialmente infectados, diretamente com áreas da pele recentemente escoriadas ou com as mucosas.

A exposição, de forma mais rara, também pode ocorrer pelo contato indireto, através de fômites, e por inalação. Na literatura médica, há um caso descrito de transmissão através de inalação, ocorrido em uma caverna densamente povoada por morcegos infectados. No entanto, o risco de exposição por estas vias é muito baixo, porque o vírus é pouco resistente fora do organismo animal, sendo inativado pelos raios ultra-violeta, pela dessecação e por solventes orgânicos, inclusive os produtos de limpeza domésticos, como sabões e detergentes.

Os ferimentos causados por animais podem ser classificados, pelo menos, de acordo com dois critérios:

a) Quanto à profundidade

- superficiais, quando atingem apenas a epiderme, com sangramento discreto ou ausente;
- profundos, quando atingem as demais camadas, geralmente acompanhados de sangramento;

b) Quanto ao número e extensão

- únicos, quando ocorre uma única lesão ou uma única porta de entrada;
- múltiplos, quando ocorre mais de uma lesão (uma única mordedura pode causar ferimento múltiplo).

As exposições podem ser classificadas como leves ou graves. As exposições graves são decorrentes de:

- ferimentos, ou lambeduras de ferimentos, nas mucosas, no segmento cefálico, nas mãos e nos pés, locais que têm maior concentração de terminações nervosas, facilitando a exposição do sistema nervoso ao vírus;
- lambeduras de mucosas, mesmo que intactas, porque, além de serem permeáveis ao vírus, as lambeduras podem abranger áreas extensas.

Nas demais regiões anatômicas, são consideradas graves as exposições decorrentes de:

- ferimentos, ou lambedura de ferimentos, múltiplos ou extensos, porque também facilitam o risco de exposição do tecido nervoso ao vírus;
- ferimentos profundos, mesmo que puntiformes, porque oferecem maior risco de inoculação do vírus e dificuldade para a assepsia.

São consideradas leves as exposições em tronco e membros, exceto mãos e pés, decorrentes de lambeduras de lesões superficiais e de ferimentos superficiais causados por mordedura ou arranhadura.

ESPÉCIE ANIMAL

Apenas os mamíferos são susceptíveis ao vírus da raiva e os únicos capazes de transmiti-lo.

A presença do vírus em mamíferos deve ser pesquisada sempre que possível, pois possibilita o mapeamento do risco da doença na região de procedência do animal.

No nosso meio, o cão é o responsável pelo maior número de casos de raiva humana e de exposições com risco. As características da doença no cão e no gato, como período de incubação, transmissão e quadro clínico, são bem conhecidas e semelhantes, por isso, estes animais são analisados em conjunto.

Cães e gatos

Para a avaliação do risco de transmissão do vírus da raiva por estes animais, é necessário considerar:

a) O estado de saúde do animal no momento da exposição

É necessário saber se no momento do acidente o animal estava sadio ou apresentava sinais sugestivos de raiva; neste último caso, são indicados o início imediato do tratamento do paciente e a eutanásia do animal para exame laboratorial.

A análise das circunstâncias em que o acidente ocorreu sugere o estado de saúde do animal agressor. O acidente pode ser classificado como provocado ou não.

O acidente provocado, geralmente, é causado por animal sadio que reage em defesa própria ou em resposta a estímulos, como defesa de seu território, alimento ou ninhada, maus tratos, sensações dolorosas e outras situações. O animal também pode causar acidentes devido a sua índole ou ao seu adestramento.

O acidente não provocado é a agressão que aparentemente ocorre sem causa específica, indicando alteração do comportamento do animal; é sugestiva de doença no animal.

b) Os hábitos de vida e a condição sanitária do animal

É importante avaliar os hábitos de vida do animal, seu comportamento usual e os cuidados habituais que recebe, como os de prevenção de doenças, sobretudo da raiva, controle do estado geral de saúde, cumprimento de esquemas de vacinação, controle de sua mobilidade, contatos com outros animais e adestramento.

A vacinação contra a raiva, embora importante e indicativa dos cuidados que o animal recebe, não garante, por si só, a ausência da doença.

De acordo com seus hábitos de vida, o cão e o gato podem ser classificados como:

- domiciliados: são animais totalmente dependentes do proprietário. Saem do domicílio acompanhados e contidos através do uso de coleira e guia, recebem vacinas e são submetidos a controles clínicos periódicos. Podem ser considerados de baixo risco para a transmissão do vírus da raiva.
- semi-domiciliados: são animais dependentes do proprietário, mas permanecem fora do domicílio, desacompanhados, por períodos indeterminados. Recebem vacinas e algum tipo de cuidado.
- comunitários ou de vizinhança: são semi-dependentes, por não terem um proprietário, mas diversas pessoas cuidam que tenham alimentação.

São mantidos soltos nas ruas. Podem receber vacinas por ocasião de campanhas públicas, na dependência da disposição de alguém que por eles se interesse.

- errantes: são animais independentes, vivem soltos nas ruas, em sítios, chácaras ou fazendas. Não recebem qualquer tipo de atenção. Obtêm alimento de restos descartados e abrigo em locais públicos, edifícios abandonados e outros pontos, competindo, para a sobrevivência, com animais de outras espécies.

Os animais semi-domiciliados, comunitários e errantes são importantes na transmissão da raiva e de outras zoonoses. Nos dois primeiros tipos, essa característica se ressalta pelo convívio mais estreito com o ser humano.

c) A possibilidade de observação do animal

O período de incubação da raiva em cães e gatos, normalmente, é de 45 a 60 dias, podendo variar entre duas semanas a mais de um ano. No entanto, a excreção do vírus pela saliva só ocorre a partir do final do período de incubação, entre dois e quatro dias antes do início dos sintomas, e perdura até a morte do animal, que sobrevive entre três e cinco dias após o início do quadro clínico. Esse espaço de tempo – quatro dias antes do início dos sintomas até o óbito do animal – é caracterizado como o período de transmissibilidade do vírus. Por isso, **cães e gatos clinicamente sadios devem sempre ser observados durante 10 dias, a contar da data do acidente**. Se nesse período o animal permanecer vivo e sadio, o risco de transmissão do vírus da raiva pode ser afastado.

Não há registro de caso de raiva humana transmitida por cão ou gato que tenha sobrevivido ao período de dez dias de observação clínica.

A observação deve, preferencialmente, ser supervisionada por médico veterinário, podendo ser realizada pelo responsável e/ou proprietário, no próprio domicílio do animal, ou pelo serviço municipal de controle da raiva, por visita domiciliar ou isolamento em canil público. Durante o período de observação, devem ser apuradas a capacidade locomotora, de alimentação e ingestão de água e de reconhecimento do proprietário e das pessoas que com ele interajam.

d) A área geográfica de procedência do cão ou gato

A área geográfica de procedência do cão ou gato pode ser classificada como:

- área de raiva controlada: são áreas onde existem serviços de controle da raiva animal que, além das campanhas anuais de vacinação, desenvolvem medidas de vigilância sanitária e epidemiológica. Cães e gatos envolvidos em acidentes com seres humanos são acompanhados, para apurar eventuais quadros de raiva. Amostras para investigação laboratorial são enviadas regularmente e em número significativo. Na área controlada, o risco de transmissão do vírus pelo cão ou gato é conhecido e baixo.
- área de raiva não controlada: são áreas onde o risco de transmissão do vírus pelo cão ou gato é conhecido e alto, denominadas como áreas produtivas, ou, mais comumente, áreas silenciosas, ou seja, áreas onde a situação epidemiológica é desconhecida. Geralmente, as ações preventivas ocorrem de forma inconsistente, limitando-se, quando muito, às campanhas anuais de vacinação contra a raiva canina e felina. Não são desenvolvidas, de rotina,

avaliações clínicas de animais e não são encaminhadas amostras para exame laboratorial na quantidade recomendada. Esta é a situação encontrada com maior frequência no nosso meio.

Outros mamíferos

Conforme o risco, os demais mamíferos podem ser classificados como de alto, médio ou baixo risco de transmissão do vírus da raiva.

Animais de alto risco

De acordo com os conhecimentos atuais, o morcego, de qualquer espécie, é considerado de alto risco.

Relatos de casos recentes mostram que a transmissão do vírus da raiva pelo morcego pode ocorrer através de lesões pequenas ou até mesmo imperceptíveis. Por isso, o tratamento profilático humano pós-exposição deve ser indicado sempre, tanto para os pacientes que apresentam lesões suspeitas de terem sido causadas por morcegos, como para os pacientes que não apresentam lesões aparentes, mas que relatam história de possível exposição.

A presença de morcegos em ambientes de uso humano é indicativa de risco de infecção, mas o tratamento profilático somente deve ser indicado quando ocorrer contato direto ou nas situações em que é impossível afastar com certeza o contato, como por exemplo, quando o morcego é encontrado em ambientes com pessoas dormindo, crianças, pacientes com retardo de desenvolvimento mental, etc.

Os demais mamíferos silvestres também são considerados de alto risco, mas causam lesões que, geralmente, são de fácil reconhecimento. Pacientes agredidos por estes animais devem receber tratamento profilático contra a raiva, exceto se houver possibilidade de descartar a presença do vírus no animal, através de exame laboratorial.

Animais de médio risco

Além do cão e gato, outros animais domésticos, de interesse econômico, como bovídeos, eqüídeos, caprinos, suínos e ovinos, oferecem médio risco de transmissão do vírus da raiva ao homem. A avaliação dos acidentes causados por estes animais deve sempre ser realizada em conjunto por médicos e médicos veterinários. Se o animal morrer, ou a eutanásia for indicada, amostras do sistema nervoso devem ser encaminhadas para diagnóstico laboratorial da raiva.

Pacientes agredidos ou expostos a situações de risco, devido ao contato com animais classificados como de médio risco, devem receber tratamento anti-rábico, exceto se houver possibilidade de descartar a presença do vírus no animal, através de exame laboratorial.

No Brasil, entre 1980 e 1995, foram registrados quatro casos de raiva humana transmitida por animais de médio risco (boi, porco, jumento e cabra, cada um provocando um caso); nenhum ocorreu no Estado de São Paulo.

Os produtos alimentares originados de animais raivosos (carne, leite e derivados) não devem ser consumidos, embora ofereçam baixo risco de infecção, principalmente se forem cozidos. Na literatura científica, não há registro de caso de raiva humana originado através desta via de infecção. Os pacientes que ingerem esse tipo de produto, normalmente, não necessitam tratamento profilático. As situações excepcionais devem ser analisadas individualmente.

Animais de baixo risco

Ratos, cobaias, hamsters, demais roedores urbanos e coelhos são considerados de baixo risco para a transmissão do vírus da raiva. Raramente mordeduras causadas por esses animais requerem tratamento profilático da raiva humana. Somente em circunstâncias especiais, quando animais de laboratório inoculados com o vírus da raiva agredem pessoas, ou quando, em área epizootica, roedores peri-domiciliares (ratos, ratazanas, camundongos) ou animais de criação (hamsters, cobaias, *ferrets*, gerbils ou esquilos da Mongólia) atacam de modo incomum, justifica-se a indicação de tratamento profilático contra a raiva.

Até o presente, os exames laboratoriais realizados nessas espécies, no Estado de São Paulo, foram negativos para raiva, mas é necessário estabelecer um sistema para pesquisar sistematicamente a presença do vírus.

Macacos sadios, avaliados por médico veterinário ou por profissional integrante do programa de controle da raiva, mantidos em cativeiro por mais de um ano com o mesmo proprietário, que não apresentam alteração de comportamento e que não foram expostos a outros animais que poderiam infectá-los com o vírus da raiva (como cães, morcegos, outros animais silvestres, etc.), podem ser considerados de baixo risco. No entanto, é importante desestimular a posse desses animais e de outras espécies silvestres, devido à necessidade de preservação ambiental e, sobretudo, pelo risco de transmissão de diversas zoonoses (herpes dos símios, arboviroses, leptospirose, leishmaniose, shigelose, encefalites e outras doenças exóticas).

TRANSMISSÃO INTER-HUMANA DE RAIVA

A transmissão inter-humana de raiva é rara.

A literatura científica registra oito casos de raiva humana devido a transplante de córnea. Em todos, o diagnóstico nos doadores só foi realizado após o diagnóstico nos transplantados.

Existe um relato de transmissão de raiva por via transplacentária e dois casos de transmissão inter-humana através da saliva.

Ainda que o risco de transmissão inter-humana seja baixo, é comprovada a eliminação de vírus pela saliva do paciente e sua presença em diversos órgãos, justificando a indicação do tratamento profilático das pessoas potencialmente expostas, devido ao contato direto com o paciente com raiva.

Não é indicado o tratamento profilático pré-exposição de rotina para a equipe de saúde que atende ao paciente com raiva, porque as condutas normalmente adotadas para o controle de infecção intra-hospitalar são suficientes para prevenir a transmissão.

VACINAS CONTRA A RAIVA HUMANA

Todas as vacinas contra a raiva, de uso humano, são inativadas, ou seja, não apresentam vírus ativos (“vivos”).

VACINA FUENZALIDA & PALÁCIOS MODIFICADA

A vacina utilizada de rotina nos programas de saúde pública no Brasil é a Fuenzalida & Palácios modificada. Esta vacina foi desenvolvida no Chile, na década de 1950, por Fuenzalida e Palácios, e aperfeiçoada nos anos seguintes, tornando-se mais segura e potente. Atualmente, no Brasil, é produzida pelo Instituto Butantan, em São Paulo, e pelo Instituto Tecnológico do Paraná – TECPAR.

A suspensão vacinal é preparada em cérebro de camundongos recém-nascidos infectados com vírus fixo da cepa Pasteur (PV) ou da cepa *Challenge Virus Standard* (CVS). Os vírus são inativados pela beta-propiolactona. A vacina contém cerca de 2% de tecido nervoso, 0,01% de timerosal e 0,1% de fenol. A potência de todas as partidas é avaliada pelo método do NIH (*National Institutes of Health*, USA). A atividade antigênica do produto é, no mínimo, 1,0 unidade internacional (UI) por dose. Deve ser administrada pela via intramuscular (IM), na região do deltóide. Em crianças menores de dois anos, pode ser administrada na região vasto lateral da coxa. A região glútea não deve ser utilizada porque pode ocorrer falha no tratamento. A dose é de 1 ml, independentemente da idade, sexo ou peso do paciente. Deve ser conservada permanentemente sob refrigeração, entre 2 °C e 8 °C.

Eventos adversos

Eventos adversos à vacina Fuenzalida & Palácios modificada podem ocorrer durante a administração do esquema de prevenção, ou após seu término.

Os casos suspeitos de eventos adversos devem ser, obrigatoriamente, avaliados por médico.

É indicada a substituição da vacina nos casos de evento adverso grave ocorrido durante a administração do esquema profilático.

Os principais eventos adversos temporalmente associados à vacina Fuenzalida & Palácios modificada são:

- manifestações locais: o paciente pode apresentar dor, prurido, eritema e endurecimento no local de aplicação da vacina e enfartamento ganglionar

satélite. Normalmente, são manifestações auto-limitadas e de evolução benigna; algumas vezes requerem o uso de medicação sintomática, como anti-inflamatórios não esteróides e anti-histamínicos.

Raramente é necessária a substituição da vacina devido às manifestações locais.

- manifestações sistêmicas: podem ocorrer linfadenopatia generalizada, dores musculares e articulares, erupção cutânea, febre, mal estar geral, cefaléia, insônia e palpitações. Em geral, também são manifestações auto-limitadas e de evolução benigna. É necessário o acompanhamento clínico do paciente e, às vezes, tratamento sintomático.

A substituição da vacina somente é necessária quando ocorrerem manifestações intensas ou quando os sintomas se intensificarem com as doses subsequentes.

- manifestações neurológicas: são manifestações que indicam a ocorrência de eventos adversos graves, ocasionados, provavelmente, por reação auto-imune desencadeada pela mielina do cérebro de camundongo presente na vacina.

A ocorrência dessas manifestações determina a interrupção imediata do uso da vacina e sua substituição por vacinas produzidas em cultura celular ou embrião de pato (item 5.2).

Os principais quadros neurológicos e sintomas temporalmente associados à vacina Fuenzalida & Palácios modificada são:

- encefalomielite: quadro caracterizado por febre brusca, cefaléia, lombalgia, sinais de irritação meníngea e exaltação de reflexos miotáticos. As lesões podem ser focais ou difusas, com paralisias de nervos cranianos e hemiparesias com ou sem transtornos de sensibilidade. O líquido cefalorraquidiano apresenta pressão aumentada e pleocitose linfomonocitária.
- mielite transversa: quadro caracterizado por febre, astenia, lombalgia e paralisia flácida de membros inferiores com alteração do esfíncter vesical. Pode ser progressiva e ascendente (paralisia de Landry).
- mononeurite em nervos cranianos ou periféricos, com paresias localizadas e contrações musculares involuntárias.
- polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda ou síndrome de Guillain-Barré: quadro caracterizado por fraqueza progressiva, geralmente simétrica, com hiporreflexia. Geralmente, inicia-se nos membros inferiores e evolui de forma ascendente, mas pode também ter início nos membros superiores ou face. Na maioria dos casos, não há sinais sistêmicos como febre, calafrio ou perda de peso. O grau de paralisia pode variar desde discreta perda da força até tetraplegia flácida com dificuldade respiratória. Não há envolvimento do sistema nervoso central. No líquido, observa-se aumento de proteínas a partir do 3º dia do quadro e pleocitose mononuclear discreta.

A incidência de manifestações neurológicas temporalmente associadas à vacina, citada na literatura, é de 1 caso para 8000 tratamentos (Held & Adaros, 1972).

No Estado de São Paulo, em 1997, foram realizados aproximadamente 65.000 tratamentos com a vacina Fuenzalida & Palácios modificada e foram notificados

17 casos suspeitos de manifestações neurológicas, temporalmente associadas ao uso da vacina, oito dos quais foram confirmados como síndrome de Guillain-Barré. Nestes oito casos houve acometimento de pares cranianos, fato que, embora possa ocorrer nessa síndrome, não é freqüente. Um dos pacientes evoluiu para óbito.

No ano de 1998, para um número semelhante de tratamentos, foi diagnosticado um caso de síndrome de Guillain-Barré temporalmente associado ao uso da vacina, também com acometimento de par craniano. Este caso evoluiu para óbito.

Devido à possibilidade de reações adversas, é obrigatório o seguimento clínico de todos os pacientes que receberem a vacina assim como a investigação e notificação imediata à Coordenação Estadual do Programa dos casos suspeitos de evento adverso.

VACINAS PRODUZIDAS EM CULTURA CELULAR E EM EMBRIÃO DE PATO

- Vacina produzida em cultura de células diplóides humanas (*Human Diploid Cell Vaccine* – HDCV)

Desde a década de 1950, são pesquisados outros substratos para a replicação viral, visando à redução dos eventos adversos, principalmente os neurológicos. Na década de 1960, o *Wistar Institute*, na Filadélfia, desenvolveu a primeira vacina em cultura de células diplóides humanas, liberada para uso em 1976. A vacina é produzida com a cepa Pitman-Moore e os vírus são inativados pela beta-propiolactona. A potência mínima requerida, 2,5 UI por dose, é maior que a da Fuenzalida & Palácios modificada, devido à maior concentração viral, obtida por ultracentrifugação. Cada dose contém, também, 5% de albumina humana, fenolsulfonftaleína e sulfato de neomicina (< 150 µg). A apresentação é na forma liofilizada e a reconstituição em água estéril.

A vacina é bem tolerada. As manifestações adversas relatadas com maior freqüência são reação local, febre, mal estar, náuseas e cefaleia. Não há relato de óbitos associados ao seu uso.

A incidência de reações neurológicas temporalmente associadas a esta vacina, de acordo com a literatura científica, é baixa.

Nos EUA, a taxa encontrada é de 1 para cada 150.000 pacientes tratados.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), até junho de 1990 haviam sido relatados seis casos de reações neurológicas temporalmente associadas à vacina. Em cinco foram registrados quadros de fraqueza ou parestesia, sendo que em um dos pacientes ocorreu déficit muscular permanente do músculo deltóide. O sexto paciente apresentou quadro neurológico semelhante ao de esclerose múltipla. A incidência de manifestações neurológicas, considerando-se todos estes casos como realmente provocados pela vacina, é de cerca de 1 para cada 500.000 pacientes tratados.

A incidência de reações alérgicas nos EUA, entre 1980 e 1984, foi de 11 casos para 10.000 pacientes tratados. As reações variaram de urticária a anafilaxia e ocorreram principalmente após doses de reforço; nove casos foram de hipersensibilidade do tipo I (1:10.000), 87 de hipersensibilidade retardada do

tipo III (9:10.000) e 12 de reação alérgica indeterminada (1:10.000). A maioria dos pacientes não necessitou internação hospitalar.

O fator limitante para o uso desta vacina, em larga escala, é o preço. Por isso, novos substratos foram empregados nas décadas seguintes, visando a produção de vacinas com menor custo e com a mesma segurança e eficácia da HDCV.

- Vacina purificada produzida em cultura de células Vero (*Purified Vero Cell Vaccine* – PVCV)

Substrato desenvolvido a partir do rim de macacos Verdes Africanos, inicialmente utilizado para a produção de vacinas contra a poliomielite. A vacina é semelhante à HDCV; é produzida com a cepa Pitman-Moore, inativada por beta-propiolactona e concentrada por ultracentrifugação. A potência mínima requerida também é 2,5 UI por dose. A resposta a esta vacina e a incidência de reações adversas são semelhantes às da HDCV.

- Vacina purificada produzida em cultura de células de embrião de galinha (*Purified Chick-Embryo Cell Vaccine* – PCEV)

É preparada com a cepa Flury LEP-C25 e desenvolvida em fibroblastos de embrião de galinha. A eficácia e segurança são semelhantes às da HDCV. Os vírus são concentrados por ultracentrifugação, inativados por beta-propiolactona e a potência mínima requerida é 2,5 UI por dose. A vacina contém albumina humana e traços de neomicina, clortetraciclina e anfotericina B.

- Vacina adsorvida produzida em cultura de células diplóides de pulmão de feto de macaco *Rhesus* (*Rabies Vaccine Adsorbed* – RVA)

Utilizada apenas nos EUA. É produzida com a cepa Kissling, inativada pela beta-propiolactona, concentrada e adsorvida com fosfato de alumínio. A potência mínima requerida é 2,5 UI por dose.

- Vacina produzida em cultura de células de rim de hamster (*Primary Hamster Kidney Cell Vaccine* – HKCV)

É produzida na Rússia, com a cepa Pequim, e largamente utilizada na Rússia e China.

- Vacina purificada produzida em embrião de pato (*Purified Duck-Embryo Vaccine* – PDEV)

É produzida com a cepa Pitman-Moore, inativada pela beta-propiolactona e concentrada por ultracentrifugação. O vírus é cultivado em ovos embrionados e não em cultura celular. É produzida na Suíça; a potência mínima requerida é 2,5 UI por dose; causa maior incidência de eventos adversos, embora moderados, quando comparada com a HDCV.

No Brasil, vacinas produzidas em cultura celular ou em embrião de pato estão disponíveis na rede pública de saúde, em Centros de Imunobiológicos Especiais, para pacientes imunodeprimidos e para os que apresentam eventos adversos graves à vacina Fuenzalida & Palácios modificada.

Conservação, dose e via de administração das vacinas produzidas em cultura celular e da vacina produzida em embrião de pato

Conservação: Devem ser conservadas permanentemente sob refrigeração, entre 2 °C e 8 °C.

Doses e vias de administração: A dose destas vacinas depende do laboratório produtor. Em geral, a dose indicada para esquemas de pré ou pós-exposição, para uso pela via intramuscular, é 0,5 ml (PVCV) ou 1,0 ml (HDCV, PCEV, PDEV).

Quando utilizadas em esquema de pré-exposição, as vacinas HDCV, PVCV e PCEV (mas não a PDEV) também podem ser administradas pela via intradérmica (ver item 8.1.2), na dose de 0,1 ml. Esta opção foi testada porque representa uma economia considerável, tendo sido aprovada pelo Comitê de Peritos em Raiva da OMS.

O frasco aberto deve ser utilizado no máximo em 8 horas. As doses não utilizadas nesse período devem ser desprezadas, por isso é aconselhável o agendamento das pessoas que devem receber o esquema pré-exposição pela via ID.

Alguns países também testaram e aprovaram o uso da via intradérmica para tratamentos pós-exposição. Porém, até o momento, não existe consenso sobre este assunto. O Comitê de Peritos em Raiva da OMS não recomenda o uso generalizado de esquemas que utilizam a via ID para o tratamento pós-exposição por considerar que ainda são necessários novos estudos para definir este ponto.

SORO ANTI-RÁBICO E IMUNOGLOBULINA HUMANA ANTI-RÁBICA

A eficácia do soro anti-rábico (SAR) foi confirmada, em 1954, por Habel & Koprowski, em trabalho envolvendo dois grupos de pacientes gravemente mordidos por um lobo raivoso, tratados apenas com vacina ou com soro e vacina.

O SAR é preparado a partir de soro de eqüídeos hiperimunizados e, a imunoglobulina anti-rábica humana (*Human Rabies Immunoglobulin* – HRIG), produzida a partir do plasma de doadores previamente imunizados.

A ação primária destes produtos ocorre no local de inoculação do vírus. Os níveis de anticorpos obtidos após a administração por via intramuscular não são adequados para inativar os vírus nos locais do ferimento, por isso devem 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, deve ser aplicada por via intramuscular, podendo ser utilizada a região glútea. A dose recomendada não deve ser excedida porque pode interferir na resposta imunológica à vacina.

Pacientes que previamente receberam tratamento completo para prevenção da raiva não devem receber SAR ou HRIG.

Quando o SAR ou a HRIG não forem administrados no início do esquema de vacinação, devem ser aplicados assim que possível, desde que seja antes da aplicação da 7ª dose da vacina Fuenzalida & Palácios modificada ou da 3ª dose das vacinas de cultura celular ou embrião de pato. Após esse período, o uso não é mais necessário, porque a própria vacina determina títulos de anticorpos protetores.

Entre as causas importantes de falha do tratamento, descritas na literatura médica, encontram-se a dose insuficiente e a infiltração inadequada destes produtos.

SORO ANTI-RÁBICO DE ORIGEM EQUINA

O soro anti-rábico de origem equina (SAR), rotineiramente utilizado no Brasil, é uma solução purificada de imunoglobulinas, preparada a partir de soro de equinos hiperimunizados pela vacina contra a raiva e por inoculação do vírus da raiva.

A dose do SAR é 40 UI/kg. Deve ser utilizado imediatamente após a abertura do frasco, desprezando-se a quantidade excedente.

Os primeiros soros anti-rábitos produzidos eram associados a incidências de até 40% de doença do soro e reações anafiláticas freqüentes. Atualmente, o soro é purificado por processos de digestão enzimática, precipitação com sulfato de amônia e remoção do excesso de proteínas por termocoagulação; contém concentrações menores de proteína animal indesejável, é seguro e eficaz.

A incidência de doença do soro (reação de hipersensibilidade tardia), atualmente, varia entre 1% e 6,2%.

Reação anafilática (reação de hipersensibilidade imediata) ocorre de forma mais rara, com incidência menor que 1:40.000 tratamentos. Entretanto, apesar da baixa incidência, o SAR deve ser aplicado em serviços de saúde com condições para o atendimento de eventuais intercorrências e o paciente deve ser mantido em observação pelo período mínimo de 2 horas, após receber a medicação. É recomendável garantir o acesso venoso do paciente antes da aplicação do soro.

Pacientes que durante a anamnese referem antecedentes alérgicos ou que sejam potencialmente sensibilizados, como os que lidam com equídeos com freqüência, ou que tenham recebido soro de origem equídea anteriormente, têm maior risco de apresentar reação de hipersensibilidade.

A realização de teste cutâneo de hipersensibilidade, antes da administração do soro, tem valor limitado. É citado na Norma Técnica do Ministério da Saúde do Brasil e indicado em algumas das principais publicações mundiais, mas é contraindicado pelo Comitê de Peritos em Raiva da OMS devido ao alto número de falsos positivos, baixa sensibilidade, baixo valor preditivo e risco de reação anafilática mesmo durante a realização do teste. O Comitê sugere a aplicação direta do soro, adotando-se os cuidados recomendados para o atendimento de intercorrências.

Se o teste for realizado, o resultado positivo indica que a probabilidade de o paciente ser sensível é maior. Estes pacientes devem passar por processo de dessensibilização e, se durante o processo apresentarem reação de hipersensibilidade, devem receber imunoglobulina anti-rábica humana (item 6.2). 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.

O teste e a dessensibilização devem ser realizados sob supervisão médica, adotando-se os mesmos cuidados indicados para a aplicação do SAR.

Na literatura médica, são descritas várias formas de execução do teste de hipersensibilidade e de dessensibilização. Nos quadros 1 e 2 constam, respectivamente, o teste e o procedimento de dessensibilização indicados na Norma de Tratamento Anti-rábico do Ministério da Saúde do Brasil.

Quadro 1: Teste cutâneo para soro anti-rábico

Via de administração	Material (concentração)	Dose
1ª etapa: Puntura	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 puntura		
Local	Leitura	Procedimentos
Face anterior do antebraço	15 minutos após a aplicação O teste é positivo quando houver presença de pápula igual ou maior que 5 mm.	1) realizar a assepsia local com álcool; 2) pingar uma gota do soro e realizar a puntura da pele com a agulha, ficando o bisel voltado para cima. A puntura deve ser superficial, evitando o sangramento. Se o teste de puntura for negativo, realizar o teste intradérmico. Se for positivo, considerar o paciente sensibilizado e não realizar o teste intradérmico.

Teste intradérmico		
Local	Leitura	Procedimentos
Face anterior do antebraço	15 minutos após a aplicação O teste é positivo para o soro anti-rábico quando houver presença de pápula igual ou maior que 5 mm e, para o controle com o soro fisiológico, se a pápula for maior que 3 mm.	diluição 1:100 = 0,1 ml do SAR e 9,9 ml de soro fisiológico 0,9%. Utilizar seringa de 1 ml e agulha 13 x 4,0 (de insulina ou tuberculina) para a aplicação do SAR e do soro fisiológico.

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.

Quadro 2: Dessensibilização pela via subcutânea

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.

Uma alternativa à dessensibilização é a prescrição de esquema terapêutico antes da administração do SAR, também proposto na Norma de Tratamento Anti-rábico do Ministério da Saúde do Brasil. O procedimento indicado é o seguinte:

- a) Garantir acesso venoso, mantendo o soro fisiológico 0,9% com gotejamento lento.
- b) Administrar, 30 minutos antes do início da soroterapia:
 - Fármacos anti-histamínicos (bloqueadores H1): maleato de dextroclorfeniramina, na dose de 0,05 mg/kg, (dose máxima 5,0 mg), por via intramuscular ou venosa, ou prometazina, na dose de 0,5 mg/kg (dose máxima 25 mg), por via intramuscular.
 - Hidrocortisona, na dose de 10 mg/kg (dose máxima 1000 mg), por via venosa
 - Cimetidina (bloqueador H2), na dose de 10 mg/kg (dose máxima de 250 mg), por via intramuscular ou venosa. O uso prévio de cimetidina é indicado quando houver risco elevado de reação sistêmica.

Em qualquer situação, antes da administração do SAR, realização do teste ou do processo de dessensibilização, é necessário deixar preparado:

- laringoscópio com lâminas e tubos traqueais adequados para o peso e a idade do paciente
- soro fisiológico e/ou solução coloidosmótica e/ou albumina humana
- adrenalina
- broncodilatador
- fonte de oxigênio.

Atualmente, são disponíveis outros bloqueadores H1, de segunda geração, tais como a loratadina (dose: crianças de 2 a 6 anos – 5 mg; crianças maiores de 6 anos e adultos – 10 mg) e o cetirizine (dose: crianças de 2 a 6 anos – 5 mg; crianças maiores de 6 anos e adultos – 10 mg.). São administrados por via oral, mais potentes e apresentam menor incidência de reações adversas, principalmente do sistema nervoso central.

IMUNOGLOBULINA HUMANA ANTI-RÁBICA

A imunoglobulina humana anti-rábica (HRIG), produzida a partir do plasma de doadores previamente imunizados, é uma alternativa ao SAR. É utilizada desde 1975, bem tolerada e associada apenas a discreta dor local e febre. A dose é 20 UI/kg.

A produção de HRIG é limitada e o custo muito alto. Poucos países utilizam rotineiramente em programas de saúde pública. No Brasil, está disponível em Centros de Imunobiológicos Especiais, para pacientes com teste de sensibilidade positivo que apresentam reações de hipersensibilidade durante o processo de dessensibilização.

CONDUTA EM RELAÇÃO AO PACIENTE

CUIDADOS COM O FERIMENTO

É imprescindível a limpeza do ferimento com água corrente abundante e sabão ou outros detergentes, pois diminui, comprovadamente, o risco de infecção. Deve ser realizada o mais rápido possível; caso não tenha sido efetuada no momento do acidente, deverá ser realizada no momento da consulta, qualquer que tenha sido o prazo transcorrido. A limpeza deve eliminar todas as sujidades e, em seguida, devem ser utilizados anti-sépticos que inativem o vírus da raiva (como PVPI e álcool iodado).

Embora possa aumentar o risco de infiltração do vírus nas terminações nervosas, a sutura das lesões deve ser realizada se houver risco de comprometimento funcional, estético ou de infecções.

O soro anti-rábico, quando indicado, deve ser infiltrado no local ferido uma hora antes da sutura.

É necessário avaliar a necessidade de profilaxia do tétano, de acordo com a norma vigente, e de antimicrobianos para a prevenção de infecções secundárias.

PACIENTE EXPOSTO A RISCOS CAUSADOS POR CÃO OU GATO

A indicação de imunobiológicos para o tratamento profilático da raiva do paciente exposto ao risco de infecção, em situações que envolvem cão ou gato, depende da situação clínica do animal no momento da exposição, da possibilidade

de sua observação, da situação da raiva na área geográfica de sua procedência, de seus hábitos de vida e da gravidade da lesão.

Situação clínica do animal no momento da exposição

Se, no momento da exposição, o animal estiver apresentando sinais suspeitos de raiva, o tratamento profilático do paciente deve ser iniciado o mais rápido possível e o animal submetido à eutanásia e seu encéfalo (inteiro ou fragmentos) deve ser encaminhado para análise laboratorial. O resultado negativo da prova de imunofluorescência para raiva permite a suspensão do esquema profilático.

Se, no momento da exposição, o animal estiver sadio, a conduta dependerá da observação clínica do animal.

Observação clínica do animal

Se a observação clínica não for possível, ou o animal desaparecer antes do término do prazo de observação de dez dias, o paciente deve receber tratamento profilático.

Se o animal clinicamente sadio puder ser observado, a conduta dependerá da situação da raiva na área geográfica de procedência do animal, da gravidade do ferimento e dos hábitos de vida do animal.

a) Não é necessária a prescrição imediata de tratamento profilático nas seguintes situações:

- acidentes causados por animais procedentes de área de raiva controlada;
- acidentes leves causados por animais procedentes de área de raiva não controlada;
- acidentes graves causados por animais procedentes de área de raiva não controlada, mas domiciliados e, com certeza, considerados de baixo risco em relação à transmissão do vírus da raiva.

Nestes casos, se o animal permanecer vivo durante todo o período de observação, o risco da raiva pode ser afastado e não é necessária a prescrição do tratamento profilático.

Se o animal desaparecer antes do término do período de observação, o paciente deve receber tratamento profilático.

Se o animal morrer sem causa conhecida, o encéfalo deve ser encaminhado para exame pela prova de imunofluorescência direta. Se o animal manifestar sintomas neurológicos ou de doença incurável, sugestiva ou não de raiva, deve ser submetido à eutanásia e seu encéfalo também deve ser encaminhado para exame pela prova de imunofluorescência direta. Nestas duas situações, o paciente que teve contato com o animal, expondo-se ao risco de infecção pelo vírus da raiva, deve iniciar o tratamento profilático o mais rápido possível. Se o resultado da prova do animal for negativo o tratamento deve ser interrompido.

Se o óbito do animal for causado por uma doença conhecida, que não a raiva, ou o animal clinicamente sadio for morto após a agressão, impossibilitando a observação pelo prazo de dez dias (situação comum em nosso meio), seu encéfalo

deve ser encaminhado para avaliação laboratorial da raiva e o resultado aguardado, no máximo, por 48 horas. Se nesse prazo não for obtido, o tratamento profilático deve ser instituído para o paciente. O resultado negativo permite a dispensa ou a suspensão do tratamento, caso tenha sido iniciado.

b) É indicada a prescrição imediata do tratamento profilático nos casos de acidentes graves, causados por animais não domiciliados procedentes de área de raiva não controlada.

O tratamento deve ser iniciado o mais rápido possível e o animal deve ser mantido em observação pelo prazo de dez dias. Se permanecer vivo após todo o período de observação, o tratamento do paciente deve ser interrompido.

Se, durante o período de observação, o animal morrer por qualquer causa, o encéfalo deve ser encaminhado para exame laboratorial pela prova de imunofluorescência direta. Se o animal manifestar sintomas neurológicos ou de doença incurável, sugestiva ou não de raiva, deve ser submetido à eutanásia e seu encéfalo também deve ser encaminhado para exame pela prova de imunofluorescência direta. Nestas duas situações, o paciente deve continuar o tratamento. Somente se o resultado da prova do animal for negativo, o tratamento do paciente pode ser interrompido.

PACIENTE EXPOSTO A RISCOS CAUSADOS POR OUTROS ANIMAIS

O paciente deve iniciar o tratamento profilático da raiva, o mais rápido possível, em caso de acidente com morcego ou eqüídeo.

No caso de acidente com outros animais de alto e médio risco é indicada a eutanásia, quando possível, e o encaminhamento do encéfalo do animal para pesquisa laboratorial do vírus da raiva. O início do tratamento profilático do paciente pode ser retardado, no máximo, em 48 horas após o acidente, para se aguardar o resultado, desde que o animal não apresente sinais da doença. Se não for possível obter o resultado nesse período, o tratamento deve ser iniciado, e posteriormente suspenso, caso seja negativo.

Se não houver possibilidade de realizar avaliação laboratorial, o paciente deve receber o esquema de tratamento profilático indicado.

O resultado da avaliação laboratorial não deve ser aguardado quando o acidente é causado por morcego ou eqüídeo, porque o resultado negativo da imunofluorescência não é conclusivo para amostras provenientes destes animais. Nestes casos, a exclusão da doença só pode ser feita com a prova biológica, sendo necessários até 45 dias para a obtenção do resultado. No entanto, também devem ser enviadas amostras destes animais para análise, pois permitem o mapeamento do risco da raiva na região.

A observação de animais 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, esta conduta não pode ser adotada para nenhum outro animal visando à introdução ou suspensão do tratamento anti-rábico.

O quadro 3 indica a conduta a ser prescrita para o paciente, de acordo com os fatores analisados acima.

PROCEDIMENTOS PARA A COLHEITA E O ENCAMINHAMENTO DE MATERIAL PARA O DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

É necessário enviar a cabeça do animal suspeito, o encéfalo inteiro ou fragmentos do tecido cerebral de ambos hemisférios (córtex, cerebelo e hipocampo), para o diagnóstico laboratorial da raiva.

Durante a colheita da amostra, o técnico deve usar luvas e instrumentos preferencialmente esterilizados.

O material deve ser acondicionado em saco plástico duplo, hermeticamente fechado, identificado de forma clara e legível, não permitindo que a identificação se apague em contato com a água ou o gelo.

A amostra, devidamente embalada e identificada, deve ser colocada em caixa de isopor, com gelo suficiente para que chegue bem conservada ao seu destino. A caixa deve ser rotulada, bem fechada, não permitindo vazamentos que possam contaminar quem a transporte.

A forma de conservação dependerá do prazo estimado entre a coleta da amostra e a chegada ao laboratório. Se for de até 24 horas, o material deve ser refrigerado. Se for maior que 24 horas, deve ser congelado. Na falta de condições adequadas de refrigeração, o material deve ser conservado em solução salina com glicerina a 50%.

Não devem ser utilizados formol ou outros conservantes, porque inativam o vírus.

Quando ocorrer o óbito do animal e sua carcaça for enterrada, ela pode ser recuperada e encaminhada ao laboratório onde será avaliada a possibilidade de realização dos exames.

Se o animal a ser analisado for um eqüídeo, a região proximal da medula espinhal também deve ser enviada. Pequenos animais silvestres, como morcego, gambá, sagüi e outros, devem ser encaminhados inteiros para permitir a identificação da espécie.

ESQUEMAS DE TRATAMENTO PROFILÁTICO DA RAIVA HUMANA

PRÉ-EXPOSIÇÃO

O tratamento profilático pré-exposição, realizado com vacinas, é indicado para grupos de alto risco de exposição ao vírus da raiva, dentre os quais ressaltamos: veterinários; vacinadores, laçadores e treinadores de cães; profissionais de laboratório que trabalham com o vírus da raiva; professores e alunos que trabalham com animais potencialmente infectados com o vírus da raiva; espeleólogos; tratadores e treinadores de animais domésticos de interesse econômico (eqüídeos, bovídeos, caprinos, ovinos e suínos) potencialmente infectados com o vírus da raiva.

Quadro 3: Profilaxia da raiva humana

ANIMAL AGRESSOR	CONDIÇÃO DO ANIMAL	AVALIAÇÃO DA ÁREA GEOGRÁFICA	NATUREZA DA LESÃO (1)	CONDUITA EM RELAÇÃO AO ANIMAL	RESULTADO DA OBSERVAÇÃO	RESULTADO LABORATORIAL	CONDUITA PROFILÁTICA HUMANA	
gato	A Animal sadio	Área de raiva controlada	Leve: Grave: (2)	Observar o animal durante 10 dias, a partir da exposição	Sadio Doente Morto	↑ ↑ ↑	Encerrar o caso Ver item B Ver item C	
		Área de raiva não controlada					Iniciar esquema de 3 doses e (3) (4)	
	B Animal com sinais sugestivos de raiva	com condição para diagnóstico laboratorial			Promover a eutanásia do animal e enviar material para diagnóstico laboratorial		↑	Início imediato de vacinação (acidente leve), soro-vacinação (acidente grave) ou esquema de reexposição
		sem condição para diagnóstico laboratorial					↑ ↑ ↑	Completar o tratamento Interromper o tratamento
	C Animal morto, sem sinais de raiva	com condição para diagnóstico laboratorial			Enviar material para diagnóstico laboratorial		↑	Início imediato de vacinação (acidente leve), soro-vacinação (acidente grave) ou esquema de reexposição
		sem condição para diagnóstico laboratorial					↑ ↑	Vacinação (acidente leve), soro-vacinação (acidente grave) ou esquema de reexposição
							↑	Encerrar o caso
D Animal desaparecido			Leve: Grave:			↑ ↑	Vacinação ou esquema de reexposição	
				Promover a eutanásia e enviar material do animal para diagnóstico laboratorial		↑ ↑	Soro-vacinação ou esquema de reexposição	
E Animal para descarte (5, 6)						↑	Encerrar o caso	
						↑	Vacinação (acidente leve), soro-vacinação (acidente grave) ou esquema de reexposição	
Outros animais domésticos (cavalo, boi, cabrito, etc.)	F Animal sadio		Leve: Grave:			↑ ↑	Vacinação ou esquema de reexposição	
						↑	Soro-vacinação ou esquema de reexposição	
	G Animal morto	com condição para diagnóstico laboratorial			Enviar material para diagnóstico laboratorial		↑	Encerrar o caso
sem condição para diagnóstico laboratorial						↑	Vacinação (acidente leve), soro-vacinação (acidente grave) ou esquema de reexposição	

ANIMAL AGRESSOR	CONDIÇÃO DO ANIMAL	AVALIAÇÃO DA ÁREA GEOGRÁFICA	NATUREZA DA LESÃO (1)	CONDUITA EM RELAÇÃO AO ANIMAL	RESULTADO DA OBSERVAÇÃO	RESULTADO LABORATORIAL	CONDUITA PROFILÁTICA HUMANA
Outros animais domésticos (cavalo, boi, cabrito, etc.)	H Animal com sintomas sugestivos de raiva			Promover a eutanásia e enviar material para diagnóstico laboratorial			Vacinação (acidente leve), soro-vacinação (acidente grave) ou esquema de reexposição
							Início imediato vacinação (acidente leve), soro vacinação (acidente grave) ou esquema de reexposição
Animais silvestres (exceto morcego)	I Com condição para diagnóstico laboratorial (5)						Completar o tratamento Interromper o tratamento
	J Sem condição para diagnóstico laboratorial						
Morcegos	L Espécie de alto risco						Vacinação (acidente leve), soro-vacinação (acidente grave) ou esquema de reexposição
	M Considerar individualmente						Soro-vacinação ou esquema de reexposição
Camundongos, coelhos, hamsters e outros roedores urbanos							Dispensar tratamento profilático, salvo em condições excepcionais

(1) São consideradas graves as exposições decorrentes de:

- ferimentos, ou lambeduras de ferimentos, nas mãos e nos pés, locais que têm maior concentração de terminações nervosas, facilitando a exposição do sistema nervoso ao vírus;
 - lambedura de mucosas, que são permeáveis ao vírus mesmo quando intactas e também porque as lambeduras podem abranger áreas extensas.
- Nas demais regiões anatómicas, são consideradas graves as exposições decorrentes de ferimentos, ou lambeduras de ferimentos:
- múltiplos ou extensos, porque aumentam o risco de exposição do tecido nervoso ao vírus;
 - profundos, mesmo que puntiformes, porque oferecem maior risco de inoculação do vírus e dificuldade para a assepsia.
- São consideradas leves as exposições em tronco e membros, exceto mãos e pés, decorrentes de lambeduras de lesões superficiais e de ferimentos superficiais causados por mordedura ou arranhadura.
- (2) É necessário avaliar as circunstâncias da agressão e as condições e comportamento do animal agressor. Podem ser dispensados do tratamento os indivíduos agredidos por cães ou gatos domiciliados e, com certeza, de baixo risco, 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.

(3) Quando houver necessidade de passar do esquema de 3 doses de vacinas e observação do animal para outro esquema, preservar o soro, se indicado, e as doses de vacinas que faltarem.

(4) Nos casos em que o SAR ou a HRIG não forem administrados no dia zero, dia do início da vacinação, desde que seja antes da aplicação da 7ª dose da vacina Fuenzalida-Palacios ou da 3ª dose das vacinas de cultura celular ou embrião de pato, após o que seu emprego não é mais indicado. Pacientes que previamente receberam tratamento completo para prevenção da raiva não devem receber SAR ou HRIG.

(5) O cérebro do animal morto deve ser encaminhado para exame de imunofluorescência direta para diagnóstico de raiva. O resultado negativo permite a dispensa do tratamento profilático do paciente. O resultado pode ser aguardado por até 48 horas após o acidente, **desde que o animal não apresente sinais sugestivos de raiva**. Se o resultado não puder ser obtido nesse período, o tratamento deve ser iniciado e posteriormente suspenso, caso seja negativo. Este procedimento não é indicado para eqüídeos e morcegos. Para estes animais, a exclusão da doença só pode ser feita com o resultado da prova biológica, que demora até 45 dias.

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

Esquema de pré-exposição com a vacina Fuenzalida & Palácios modificada

Esquema com 4 doses

- aplicar nos dias 0, 2, 4 e 28
- via de administração: IM, na região deltóide
- dose: 1 ml, independente da idade e do peso da pessoa

Esquemas de pré-exposição com vacinas produzidas em cultura celular ou em embrião de pato

- a) Esquema com 3 doses pela via intramuscular (IM)
 - aplicar nos dias 0, 7 e 28
 - via de administração: IM, na região deltóide.
 - dose: 0,5 ou 1 ml, dependendo do fabricante. A dose indicada pelo fabricante independe da idade e do peso da pessoa
- b) Esquema com 3 doses pela via intradérmica (ID), para as vacinas HDCV, PVCV e PCEV (mas não para a PDEV)
 - aplicar nos dias 0, 7 e 28
 - via de administração: ID, na região deltóide
 - dose: 0,1 ml, independente do fabricante

Como já foi referido, este esquema com dose menor, aplicada pela via ID, foi pesquisado devido ao alto custo do produto. Atualmente, é reconhecido e indicado pela OMS.

A vacina purificada de embrião de pato, embora tenha potência semelhante à das vacinas produzidas em cultura celular, não é indicada pela via ID devido à falta de testes conclusivos.

Pacientes que usam cloroquina para a profilaxia da malária apresentam títulos menores de anticorpos da raiva após a vacinação, por isso, o tratamento profilático com doses menores, pela via ID, é contra-indicado para estes pacientes, bem como para pacientes imunodeprimidos em geral.

Avaliação sorológica

A avaliação sorológica é obrigatória para todas as pessoas submetidas ao tratamento profilático pré-exposição. Deve ser realizada a partir do 10º dia da administração da última dose da vacina. Somente títulos iguais ou acima de 0,5 UI/ml de anticorpos neutralizantes são satisfatórios.

A avaliação sorológica deve ser repetida semestralmente ou anualmente, de acordo com a intensidade e/ou gravidade de risco ao qual está exposto o profissional. Pessoas com exposição continuada, como pesquisadores, profissionais de laboratório que manipulam o vírus e veterinários que atuam em áreas de epizootia, devem ser avaliadas semestralmente. Profissionais com menor risco de exposição, como os que só trabalham nas campanhas anuais de vacinação contra a raiva, devem ser avaliados anualmente. Uma dose de reforço deve ser aplicada, caso o título seja inferior a 0,5 UI/ml, repetindo-se a avaliação sorológica.

Ninguém deve ser exposto conscientemente a riscos, sem a confirmação sorológica de títulos iguais ou superiores a 0,5 UI/ml.

PÓS-EXPOSIÇÃO

A administração de imunobiológicos somente deve ser realizada após a limpeza dos ferimentos.

Os esquemas de tratamento profilático pós-exposição indicados no tópico 7, quadro 3, são descritos em seguida.

Esquemas com a vacina Fuenzalida & Palácios modificada

- a) 3 doses de vacina e observação clínica do cão ou gato
 - aplicar nos dias 0, 2 e 4
 - via de administração: IM, na região do deltóide; em crianças menores de 2 anos pode ser administrada na região do vasto lateral da coxa
 - dose: 1 ml, independente da idade e do peso do paciente
- b) vacinação: 7 + 2 (9 doses)
 - aplicar 1 dose, diariamente, em 7 dias consecutivos, e 2 doses de reforço, 10 e 20 dias após a administração da 7ª dose
 - via de administração: IM, na região do deltóide; em crianças menores de 2 anos pode ser administrada na região do vasto lateral da coxa
 - dose: 1 ml, independente da idade e do peso do paciente
- c) soro-vacinação: 10 + 3 (13 doses)
 - Vacina:**
 - aplicar 1 dose, diariamente, em 10 dias consecutivos, e 3 doses de reforço, 10, 20 e 30 dias após a administração da 10ª dose
 - via de administração: IM, na região do deltóide; em crianças menores de 2 anos pode ser administrada na região do vasto 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 a lesão, podem ser diluídos em soro fisiológico; se não houver possibilidade anatômica para a infiltração de toda a dose, uma parte, a menor possível, deve ser aplicada na região glútea
 - dose: SAR – 40 UI/kg
HRIG – 20 UI/kg

Esquemas com as vacinas produzidas em cultura celular ou em embrião de pato

- a) 3 doses de vacina e observação do cão ou gato
 - aplicar nos dias 0, 3 e 7

- via de administração: IM, na região do deltóide; em crianças menores de 2 anos pode ser administrada na região do vasto 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
- b) vacinação (5 doses)
- aplicar nos dias 0, 3, 7, 14 e 28
 - via de administração: IM, na região do deltóide; em crianças menores de 2 anos pode ser administrada na região do vasto 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
- c) soro-vacinação
- Vacina:
- aplicar nos dias 0, 3, 7, 14 e 28
 - via de administração: IM, na região do deltóide; em crianças menores de 2 anos pode ser administrada na região do vasto 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 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 a lesão, podem ser diluídos em soro fisiológico; se não houver possibilidade anatômica para a infiltração de toda a dose, uma parte, a menor possível, deve ser aplicada na região glútea
 - dose: SAR – 40 UI/kg
HRIG – 20 UI/kg

Esquema de complementação do tratamento – com vacinas de cultura celular ou embrião de pato – para os casos em que é necessário interromper o esquema com a Fuenzalida & Palácios modificada

Quando for necessário suspender o uso da vacina Fuenzalida & Palácios modificada, devido a reações adversas graves, o tratamento deve ter seqüência com vacinas produzidas em cultura celular ou embrião de pato. O esquema de substituição está indicado no quadro 4.

Quadro 4: Esquema de complementação vacinal com vacinas de cultura celular ou embrião de pato, para os casos em que é necessário interromper o esquema com a Fuenzalida & Palácios modificada.

Doses aplicadas de Fuenzalida & Palácios modificada	Número de doses de vacina de cultura celular ou embrião de pato a ser aplicada	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 para os reforços com a Fuenzalida & Palácios modificada
Antes do 2º reforço	1	Data prevista para o 2º reforço com a Fuenzalida & Palácios modificada

COMENTÁRIOS

a) A respeito da indicação de 3 doses de vacina e observação clínica do cão ou gato.

A indicação de 3 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 sem sinais de doença, de área de raiva não controlada e, portanto, com risco de estar no final do período de incubação da doença, quando há risco de transmissão do vírus. Este esquema deve ser interpretado como o início do tratamento de prevenção da raiva e não como o tratamento completo. Se o animal permanecer sadio durante o período de observação, é desnecessário dar continuidade ao tratamento, uma vez que fica afastada a hipótese de infecção, conforme já foi exposto. No caso de acontecer alguma intercorrência com o animal, como doença, morte ou desaparecimento, impossibilitando a observação, é necessário dar continuidade ao tratamento, passando para o esquema de soro-vacinação ou reexposição. O soro, se indicado, deve ser administrado assim que a intercorrência com o animal for conhecida. As doses restantes da vacina devem ser administradas até completar o esquema; se for a Fuenzalida & Palácios modificada, prescrever em dias consecutivos, para completar o esquema básico e, em seguida, os reforços, conforme indicado nos itens de vacinação com a Fuenzalida & Palácios modificada. Se o esquema for com vacinas produzidas em cultura celular ou em embrião de pato, deve ter seqüência de acordo com a forma indicada no item para estas vacinas.

b) A respeito do SAR ou da HRIG

Quando o SAR ou a HRIG 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 modificada ou
- aplicação da 3^a dose das vacinas produzidas em cultura celular ou em embrião de pato.

Após esses momentos, não é mais necessária a prescrição pois o sistema imunológico já está respondendo à vacina.

c) Pacientes que previamente receberam tratamento completo para prevenção da raiva não devem receber SAR ou HRIG.

d) Quando o risco de transmissão da doença puder ser afastado com segurança, não é necessário indicar nenhum esquema profilático.

Pode ser dispensado do tratamento, por exemplo, o paciente com ferimentos graves, causados por cão ou gato procedente de área de raiva não controlada mas, com segurança, domiciliado e de baixo risco, cuja agressão tenha ocorrido por motivo justificável. São também bem conhecidos os casos de cães e gatos que, por índole ou adestramento, repetidamente causam lesões graves. O animal deve ser mantido em observação por dez dias, como em qualquer situação de risco causado por cão ou gato.

Se houver dúvidas quanto à situação do animal, administrar o esquema de tratamento profilático indicado.

e) Não há contra-indicação para o tratamento de imunodeprimidos ou gestantes. No entanto, estes pacientes devem receber, preferencialmente, vacinas produzidas em cultura celular ou em embrião de pato.

Se possível, o uso de fármacos imunossupressores (corticóides, antimaláricos, antineoplásicos, etc.) deve ser suspenso durante o período de administração do tratamento profilático.

Deve ser realizada avaliação sorológica dos pacientes imunodeprimidos, dez dias após o término do tratamento.

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

CONDUTA EM CASO DE REEXPOSIÇÃO PARA PACIENTES QUE PREVIAMENTE RECEBERAM VACINAS CONTRA A RAIVA PARA TRATAMENTO PÓS-EXPOSIÇÃO

Os quadros 5 e 6 apresentam esquemas de tratamento profilático da raiva, para pacientes re-expostos, que previamente receberam vacinas contra a raiva para tratamento pós-exposição.

Quadro 5: Conduta para pacientes que previamente receberam vacina Fuenzalida & Palácios modificada para tratamento pós-exposição, em caso de reexposição, considerando-se o número de doses recebidas e o tempo decorrido entre o término do tratamento anterior e a nova exposição.

Tempo decorrido	Esquema anterior	Conduta com a vacina Fuenzalida-Palácios modificada	Conduta com vacinas de cultivo celular ou embrião de pato
Há menos de 15 dias	Completo	Não indicar vacinação	Não indicar vacinação
	Demais situações	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 consecutivos ou 3 em dias alternados	Indicar doses faltantes	Indicar doses faltantes de acordo com o quadro 4
	Demais situações	Esquema de pós-exposição	Esquema de pós-exposição
Após 90 dias	Completo	Indicar 3 doses da vacina com 2 ou 3 dias de intervalo	Indicar duas doses da vacina nos dias 0 e 3
	Demais situações	Esquema de pós-exposição	Esquema de pós-exposição

Quadro 6: Conduta para pacientes que previamente receberam vacinas produzida em cultivo celular ou em embrião de pato para tratamento pós-exposição, em caso de reexposição, considerando-se o número de doses recebidas e o tempo decorrido entre o término do tratamento anterior e a nova exposição.

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: 1 ou 2 doses 3 ou 4 doses	Indicar 4 doses, nos dias 0, 3, 7, 28 Indicar 2 doses, nos dias 0 e 3
Após 90 dias	Completo	Indicar 2 doses, nos dias 0 e 3
	Incompleto	Esquema de pós-exposição

Os esquemas foram propostos considerando-se o número de doses recebidas pelo paciente e o tempo decorrido entre o término do tratamento anterior e a nova exposição. As indicações foram baseadas nas normas anteriores, nos procedimentos atualmente desenvolvidos no Estado de São Paulo e em trabalhos e normas disponíveis na literatura médica em geral.

A avaliação desse tipo de paciente é bastante complexa. Por exemplo, trabalhos publicados demonstram que algumas pessoas que receberam previamente vacinas contra a raiva, produzida em cérebro de animais, com ou sem uso concomitante de SAR ou HRIG, apresentam persistência de níveis altos de anticorpos durante períodos longos, ou desenvolvimento rápido de níveis acima de 0,5 UI/ml após uma única dose de reforço, mesmo muitos anos após o tratamento inicial. Uma parcela dos pacientes, no entanto, não apresenta nenhuma dessas duas características.

Existem, também, diversos esquemas aos quais o paciente pode ter sido submetido, aumentando a dificuldade da avaliação. Uma situação relativamente comum em nosso meio é a de pacientes que receberam vários tratamentos anteriores. Geralmente, são pessoas que receberam mais de uma vez o esquema de três doses em dias alternados, devido a acidentes graves repetidos e à possibilidade de observação do animal agressor. Em caso de nova exposição, estes pacientes devem ser avaliados individualmente observando-se que:

- a) o número de doses recebidas é mais importante que o tempo decorrido entre elas. Assim, pacientes que receberam muitas doses podem ter níveis sorológicos adequados.
- b) sempre é possível solicitar a avaliação sorológica do paciente. Em caso de dúvidas, pode ser indicada, por exemplo, a avaliação sorológica concomitante ao início do tratamento. Se o paciente apresentar títulos iguais ou superiores a 0,5 UI/ml, o tratamento pode ser interrompido.

- c) pessoas expostas com freqüência devem receber esquema de pré-exposição, mesmo não pertencendo aos grupos de risco discutidos no item 8.
- d) os pacientes que não informarem com segurança devem receber o esquema completo indicado.

Se for prescrito novo tratamento, e houver risco de o paciente voltar a sofrer exposição acidental ao vírus, solicitar avaliação sorológica, a partir do 10º dia do término do tratamento de reexposição, para orientar eventuais novos tratamentos.

Pacientes que previamente receberam tratamento completo para prevenção da raiva não devem receber SAR ou HRIG.

TRATAMENTO PROFILÁTICO PÓS-EXPOSIÇÃO DE PACIENTES QUE RECEBERAM ESQUEMA PRÉ-EXPOSIÇÃO

De acordo com o que já foi exposto, o tratamento profilático pré-exposição, com vacinas e avaliação sorológica a partir do 10º dia do término do esquema, está indicado para pessoas de alto risco de exposição ao vírus da raiva. Somente após a comprovação de título igual ou maior que 0,5 UI/ml podem ser expostas a situações de risco.

A conduta indicada para essas pessoas, no caso de acidente com possível exposição ao vírus da raiva, é a administração de duas doses das vacinas produzidas em cultura celular ou em embrião de pato, nos dias 0 e 3, ou 3 doses da vacina Fuenzalida & Palácios modificada, com 2 ou 3 dias de intervalo.

Esta indicação leva a um problema, que é a possibilidade de administrações repetidas e desnecessárias de vacinas em pessoas expostas com freqüência a acidentes. Além de desnecessárias, o risco de eventos adversos aumenta quanto maior for o número de doses aplicadas, mesmo quando são utilizadas as vacinas de cultura celular ou embrião de pato.

Estes casos devem ser avaliados individualmente e a conduta indicada após a análise:

- a) das avaliações sorológicas do paciente, considerando-se o número de avaliações realizadas, o período no qual o paciente vem apresentando títulos adequados e o prazo decorrido desde a última avaliação;
- b) do número de doses de vacina que o paciente recebeu e o período transcorrido desde a administração das últimas doses.

Soro ou imunoglobulina humana anti-rábica não devem ser indicados para pacientes que receberam esquema de pré-exposição adequado, com resultado satisfatório da avaliação sorológica.

TRATAMENTO PROFILÁTICO PÓS-EXPOSIÇÃO, COM VACINAS DE CULTIVO CELULAR OU EMBRIÃO DE PATO, EM CASOS DE PACIENTES FALTOSOS

O tratamento profilático da raiva humana deve ser garantido aos pacientes expostos ao risco, através de profissionais treinados e da disponibilidade de imunobiológicos específicos, durante todos os dias, inclusive nos finais de semana e feriados, para que o esquema de vacinação recomendado seja rigorosamente seguido. As unidades de saúde que atendem este tipo de paciente devem realizar a convocação imediata daqueles que não comparecerem nas datas agendadas para a aplicação da vacina.

Considerando-se a gravidade da doença e que o tratamento pós-exposição visa estimular a produção de anticorpos anti-rábico que deverão neutralizar os vírus inoculado, é fundamental a conscientização do paciente quanto ao seguimento do esquema de vacinação recomendado.

Não existe referência bibliográfica sobre procedimentos quanto ao paciente que não segue o esquema de vacinação estabelecido.

Quando o profissional de saúde se defrontar com situações em que o paciente não compareceu no dia agendado, sugere-se o reagendamento de acordo com alguns princípios:

- 1) No esquema básico clássico recomendado, as cinco doses de vacina devem ser administradas no período de 28 dias a partir do início do tratamento; portanto, nenhum esquema alternativo deve ser utilizado visando a antecipação das doses da vacina.
- 2) As três primeiras doses ativam o sistema imunológico e devem ser administradas nos primeiros sete dias. Se o paciente comparecer posteriormente à data agendada para a segunda dose, agendar a terceira dose com intervalo mínimo de 48 horas.
- 3) A quarta dose é administrada quando a curva de anticorpos anti-rábico encontra-se em ascensão, devendo-se respeitar um intervalo mínimo de quatro dias entre a terceira e a quarta dose.
- 4) A quinta dose desencadeia resposta tipo “booster” e deve ser administrada com intervalo de 14 dias após a quarta dose.

Por exemplo, se o paciente comparecer cinco dias após a primeira dose, aplicar a 2ª dose no dia do comparecimento e manter as demais doses do esquema inicial (7º, 14º e 28º dia). Porém, se o paciente comparecer oito dias após a primeira dose, a sugestão é agendar a 3ª dose para o 10º dia e manter as demais doses do esquema inicial (14º e 28º dia). Se o paciente comparecer 10 dias após a primeira dose, agendar a 3ª dose para o 12º dia, a 4ª dose para o 16º dia e a 5ª dose para o 30º dia.

SERVIÇOS ESPECIALIZADOS PARA INFORMAÇÃO EM RAIVA

RAIVA HUMANA

Instituto Pasteur – CIP / SES / SP
Avenida Paulista, 393 – Paraíso
CEP 01311-000 – São Paulo, SP
Fone: (0xx11) 288-0088 –
Plantão Médico 24 horas
Fax: (0xx11) 289-0831

RAIVA ANIMAL

**Centro de Controle de Zoonoses do
Município de São Paulo**
*(WHO Collaborating Centre for Training and
Research in Urban Zoonoses Control)*
Rua Santa Eulália, 86 – Santana
CEP 02031-020 – São Paulo, SP
Fone: (0xx11) 6221-9755

LABORATÓRIOS DE REFERÊNCIA PARA RAIVA

- Instituto Pasteur – CIP / SES / SP**
Avenida Paulista, 393 – Paraíso
CEP 01311-000 – São Paulo, SP
Fone: (0xx11) 288-0088
Fax: (0xx11) 289-0831
- Centro de Controle de Zoonoses
do Município de São Paulo**
Rua Santa Eulália, 86 – Santana
CEP 02031-020 – São Paulo, SP
Fone: (0xx11) 6221-9755
- Instituto Biológico – Secretaria
de Agricultura e Abastecimento / SP**
Avenida Conselheiro Rodrigues
Alves, 1252 – Vila Mariana
CEP 04014-002 – São Paulo, SP
Fone: (0xx11) 5078-1700

LABORATÓRIOS CREDENCIADOS PARA DIAGNÓSTICO DE RAIVA

- Laboratório de Sanidade Animal e
Vegetal de Presidente Prudente –
Instituto Biológico**
Rodovia Raposo Tavares, km 563
CEP 19100-000 – Pres. Prudente, SP
Fone: (0xx18) 222-8688
- Lab. de Sanidade Animal e Vegetal
de Araçatuba – Instituto Biológico**
Av. Alcides Fagundes Chagas, 122
CEP 16055-240 – Araçatuba, SP
Fone: (0xx186) 23-0447
- Laboratório de Sanidade Animal
e Vegetal de Pindamonhangaba –
Instituto Biológico**
Rua Soldado Roberto Marcondes, 324
CEP 12400-000 – Pindamonhangaba, SP
Fone: (0xx12) 242-5499
- USP – Faculdade de Medicina
Veterinária e Zootecnia**
Rua Prof. Dr. Orlando Marques de
Paiva, 87 – Cidade Universitária
CEP 05508-000 – São Paulo, SP
Fone: (0xx11) 3818-7653
- UNESP – Faculdade de Medicina
Veterinária, Câmpus de Araçatuba**
Rua Clóvis Pestana, 793 – Jd. Amélia
CEP 16050-680 – Araçatuba, SP
Fone: (0xx18) 620-3290 / 620-3292
- UNESP – Faculdade de Medicina
Veterinária e Zootecnia,
Câmpus de Botucatu**
Distrito Rubião Júnior, s/nº –
Departamento de Higiene
Veterinária e Saúde Pública
CEP 18618-000 – Botucatu, SP
Fone: (0xx14) 6802-6002

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- 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*, **7**: 125-8, 1989.
- American Academy of Pediatrics. Active and Passive Immunization. p. 36-47, *In: 1997 Red Book: Report of the Committee on Infectious Disease*. (Peter, G. ed.), 24th ed. Elk Grove Village. II: American Academy of Pediatrics, 1997. 764p.
- BAER, G. M.; SHADDOCK, J. H.; HOUFF, S. A.; HARRISON, A. K.; GARDNER, J. J. Human rabies transmitted by corneal transplant. *Arch. Neurol*, **39**: 103-7, 1982.
- BARTH, R. & FRANKE, V. Purified chick-embryo cell vaccine for humans. p. 290-6, *In: Laboratory techniques in rabies*. (Meslin, F-X.; Kaplan, M. M.; Koprowski, ed.), 4th ed. Geneva: World Health Organization, 1996, 476p.
- BENJAVONGKULCHAI, M.; KOSITPRAPA, C.; LIMSUWUN, K.; KHAWPLOD, P.; THIPKONG, P.; CHOMCHEY, P. An immunogenicity and efficacy study of purified chick embryo cell culture rabies vaccine manufactured in Japan. *Vaccine*, **15**: 1816-9, 1997.
- BLANCOU, J. & MESLIN, F-X. Modified live-virus rabies vaccines for oral immunization of carnivores. p. 324-37, *In: Laboratory techniques in rabies*. (Meslin, F-X.; Kaplan, M. M.; Koprowski, ed.), 4th ed. Geneva: World Health Organization, 1996, 476p.
- 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. 1991-1998.
- 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, 1^a ed. – Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 1994.
- Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Normas para os centros de referência para imunobiológicos especiais. Ministério da Saúde. Brasília, 1994.
- BUCARETCHI, F.; DOUGLAS, J. L.; FONSECA, M. R. C. C.; ZAMBRONE, F. A. D.; VIEIRA, R. J. 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*, **36**: 451-7, 1994.
- CABRERA, J.; GRIFFIN, D. F.; JOHNSON, D. F. Unusual features of the Guillain-Barré syndrome after rabies vaccine prepared in suckling mouse brain. *J. Neurol. Sci.*, **81**: 239-45, 1987.
- CDC – Human rabies – Montana and Washington, 1997. *MMWR*, **46**: 770-4, 1997.
- CDC – Human rabies – Texas and New Jersey, 1997. *MMWR*, **47**: 1-5, 1998.
- CDC – Human-to-human transmission of rabies via corneal transplant – France. *MMWR*, **29**: 25-6, 1980.
- CDC – Human-to-human transmission of rabies via corneal transplant – Thailand. *MMWR*, **30**: 473-4, 1981.
- Centers for Disease Control and Prevention. Human rabies prevention-United States, 1999: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP): *MMWR*, **48** (Nº RR-1), 1999.
- 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.*, **20**: 818-20, 1995.
- CHUTIVONGSE, S.; WILDE, H.; SUPICH, C.; BAER, G. M.; FISHBEIN, D. B. Postexposure prophylaxis for rabies with antiserum and intradermal vaccination. *Lancet*, **335**: 896-8, 1990.
- CUPO, P.; AZEVEDO-MARQUES, M. M.; MENEZES, J. B.; 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*, **33**: 115-22, 1991.
- DEBBIE, J. G. & TRIMARCHI, C. V. Prophylaxis for suspected exposure to bat rabies (commentary). *Lancet*, **350**: 1790-1, 1997.

- DIAZ, A. M. Suckling-mouse brain vaccine. p. 243-50, *In: Laboratory techniques in rabies.* (Meslin, F-X.; Kaplan, M. M.; Koprowski, ed.), 4th ed. Geneva: World Health Organization, 1996, 476p.
- DREESEN, D. W. A global review of rabies vaccines for human use. *Vaccine*, 15 (Suppl.): S2-6, 1997.
- FEKADU, M.; ENDESHAW, T.; WONDIMAGEGNEHU, A.; BOGALE, Y.; TESHAGER, T.; OLSON, J. G. Possible human-to-human transmission of rabies in Ethiopia. *Ethiop. Med. J.*, 34: 123-7, 1996.
- 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.
- FITZGERALD, E. A. & RASTOGI, S. C. A collaborative study to establish an international standard rabies immunoglobulin of human origin. *J. Biol. Stand.*, 13: 327-33, 1985.
- FOURNIER, P. & SIKES, R. K. Production of human rabies immunoglobulin. p. 411-6, *In: Laboratory techniques in rabies.* (Meslin, F-X.; Kaplan, M. M.; Koprowski, ed.), 4th ed. Geneva: World Health Organization, 1996, 476p.
- FU, F. Z. Rabies and rabies research: past, present and future. *Vaccine*, 15 (Suppl.): S20-4, 1997.
- FUENZALIDA, E. & PALÁCIOS, R. Un método mejorado en la preparación de la vacuna antirábica. *Boletín del Instituto de Bacteriología de Chile*; 1955.
- GLÜCK R. Purified duck-embryo vaccine for humans. p. 253-9, *In: Laboratory techniques in rabies.* (Meslin, F-X.; Kaplan, M. M.; Koprowski, ed.), 4th ed. Geneva: World Health Organization, 1996, 476p.
- GODE, G. R. & BHIDE, N. K. Two rabies death after corneal grafts from one donor. *Lancet*, 2: 791, 1988.
- HABEL, K. & KOPROWSKI, H. Laboratory data supporting the clinical trial of antirabies serum in persons bitten by a rabid wolf. *Bull. World Health Organ.*, 13: 773-9, 1955.
- HELD, R. J. & ADAROS, L. H. Neurological disease in man following administration of suckling-mouse antirabies vaccine. *Bull. World Health Organ.*, 46: 321-7, 1972.
- HELMICK, C. G.; TAUXE, R. V.; VERNON, A. A. Is there a risk to contacts of patients with rabies? *Rev. Infect. Dis.*, 9: 511-8, 1987.
- HONG, H. A.; ROOIJAKKERS, E. J. M.; KE, N. T.; GROEN, J.; OSTERHAUS, A. D. M. E. Methods for purification of equine rabies immunoglobulin: effects on yield and biological activity. *Biologicals*, 22: 1-6, 1994.
- HOUFF, S. A.; BURTON, R. C.; WILSON, R. W.; HENSON, T. E.; LONDON, W. T.; BAER, G. M. Human-to-human transmission of rabies virus by corneal transplant. *N. Engl. J. Med.*, 300: 603-4, 1979.
- JADAVI, M. A.; FAYAZ, A.; MIRDEHGHAN, S. A.; AINOLLAHI, B. Transmission of rabies by corneal graft. *Cornea*, 15: 431-3, 1996.
- JOHN, T. J. An ethical dilemma in rabies immunization. *Vaccine*, 15 (Suppl.): S12-5, 1997.
- KHAWPLOD, P.; GLEUCK, R.; WILDE, H.; TANTAWICHIE, T.; CHOMCHEY, P.; THIPKONG, P. Immunogenicity of purified duck embryo rabies vaccine (Lyssavac-N) with use of the WHO-approved intradermal postexposure regimen. *Clin. Infect. Dis.*, 20: 646-51, 1995.
- LANG, J. & PLOTKIN, S. Rabies risk and immunoprophylaxis in children. p. 219-53, *In: Advances in Pediatric Infectious Disease*, vol 13, Mosby-Year Book, Inc; 1998.
- LONTAI, I. The current state of rabies prevention in Europe. *Vaccine*, 15 (Suppl.): S16-9, 1997.
- LUEKRAJANG, T.; WANGSAI, J.; PHANUPHAK, P. Production of antirabies serum of equine origin. p. 401-4, *In: Laboratory techniques in rabies.* (Meslin, F-X.; Kaplan, M. M.; Koprowski, ed.), 4th ed. Geneva: World Health Organization, 1996, 476p.
- MACKENZIE, J. S. Emerging viral diseases: an Australian perspective. *Emerg. Infect. Dis.*, 5: 1-8, 1999.
- MONTAGNON, B. & FANGET, B. Purified Vero cell vaccine for humans. p. 285-96, *In: Laboratory techniques in rabies.* (Meslin, F-X.; Kaplan, M. M.; Koprowski, ed.), 4th ed. Geneva: World Health Organization, 1996, 476p.

- MORTIERE, M. D. & FALCONE, A. L. An acute neurologic syndrome temporally associated with postexposure treatment of rabies. *Pediatrics*, **100**: 720-1, 1997.
- NICHOLSON, K. G.; FARROW, P. R.; BIJOK, U.; BARTH, R. Pré-exposure studies with purified chick embryo cell culture vaccine and human diploid cell vaccine: Serological and clinical responses in man. *Vaccine*, **5**: 208-10, 1987.
- NICHOLSON, K. G. Cell-culture vaccines for human use: general considerations. p. 272-9 *In: Laboratory techniques in rabies*. (Meslin, F-X.; Kaplan, M. M.; Koprowski, ed.), 4th ed. Geneva: World Health Organization, 1996, 476p.
- PEREIRA, O. A. C.; COUTINHO, N.; RAPHAELIAN, T.; GODANO, A. Anti-rabies revaccination in humans. *Rev. Microbiol.*, **2**(2): 83-6, 1971.
- PLOTKIN, S. A.; RUPPRECHT, C. E.; KOPROWSKI, H. Rabies vaccine. p. 743-66, *In: Vaccines* (Plotkin, S. A. & Orenstein, W. A. ed.), 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1999.
- Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica e Instituto Pasteur: Profilaxia da raiva em humanos. Norma técnica SS 67/96, 2^a edição. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, São Paulo. 1996.
- SMITH, J. S.; FISHBEIN, D. B.; RUPPRECHT, C. E.; CLARCK, K. Unexplained rabies in three immigrants in the United States. *N. Engl. J. Med.*, **324**: 205-11, 1991.
- TANTAWICHIE, T.; BENJAVONGKULCHAI, M.; WILDE, H.; JAIJAROENSUP, W.; SIAKASEM, A.; CHAREONWAI, S.; YOUNTONG, C. Value of skin testing for predicting reactions to equine immune globulin. *Clin. Infect. Dis.*, **21**: 660-2, 1995.
- THONGCHAROEN, P. & CHANTAPONG, W. Possible factors influencing unsuccessful protection of post-exposure prophylaxis for rabies by human diploid cells vaccine. *J. Med. Assoc. Thai.*, **68**: 386-7, 1985.
- TORDO, N. Characteristics and molecular biology of the rabies virus. p. 28-51, *In: Laboratory techniques in rabies*. (Meslin, F-X.; Kaplan, M. M.; Koprowski, ed.), 4th ed. Geneva: World Health Organization, 1996, 476p.
- WHO. Expert Committee on Rabies, 8th Report. Geneva: World Health Organization, 1992 (WHO Technical Report Series, N° 824).
- WHO. Recommendations on rabies post-exposure treatment and the correct technique of intradermal immunization against rabies. Geneva: World Health Organization, 1997.
- WHO. Report of a WHO consultation on intradermal application of human rabies vaccines; March 13-14 1995; Geneva: World Health Organization, 1995.
- WHO. Two rabies cases following corneal transplantation. *Weekly Epidemiol. Rec.*, **69**: 330, 1994.
- WHO. World Survey of Rabies n° 30, for the year 1994. Geneva: World Health Organization, 1994.
- WIKTOR, T. J.; PLOTKIN, S. A.; GRELLA, D. W. Human cell culture rabies vaccine. *JAMA*, **224**: 1170-1, 1973.
- WILDE, 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.
- WILDE, H. Rabies, 1996. *Intern. J. Infect. Dis.*, **1**: 135-42, 1997.
- WILDE, H. & CHUTIVONGSE, S. Equine rabies immunoglobulin: a product with an undeserved poor reputation. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **42**: 175-8, 1990.
- WILDE, H.; THIPKONG, P.; SITPRIJA, V.; CHAIYABUTR, N. Heterologous antisera and antivenins are essential biologicals: perspectives on a worldwide crises. *Ann. Intern. Med.*, **125**: 233-6, 1996.