

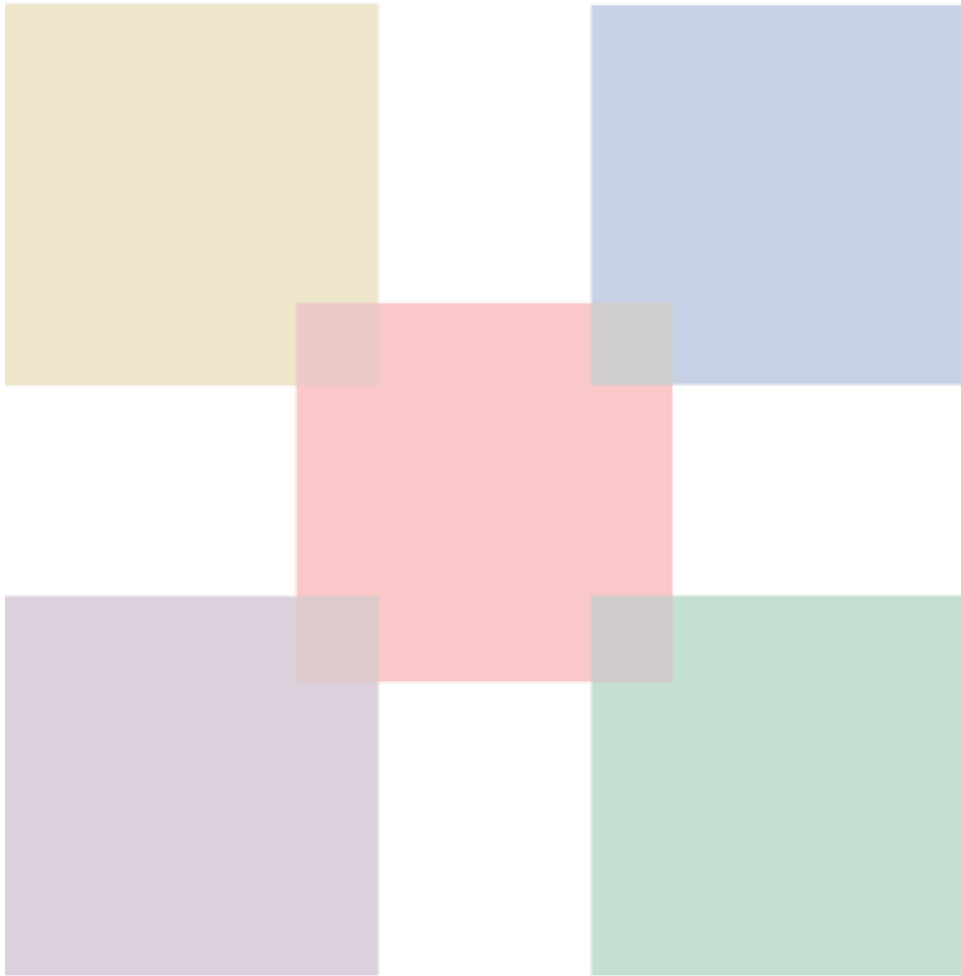
MINISTÉRIO DA SAÚDE



Normas Técnicas de Profilaxia da Raiva Humana

Brasília-DF
2011

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Vigilância em Saúde
Departamento de Vigilância Epidemiológica



Normas Técnicas de Profilaxia da Raiva Humana

Série A: Normas e Manuais Técnicos

Brasília-DF
2011

© 2011 Ministério da Saúde.

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens dessa obra é da área técnica. A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: <http://www.saude.gov.br/bvs>

Série A. Normas e Manuais Técnicos

Tiragem: 1ª edição – 2011 – 40.000 exemplares

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Vigilância em Saúde
Departamento de Vigilância Epidemiológica
Coordenação-Geral de Doenças Transmissíveis
SCS, Quadra 4, Bloco A, Edifício Principal, 2º andar
CEP: 70304-000, Brasília – DF
E-mail: svs@saude.gov.br
Home page: www.saude.gov.br/svs

Equipe técnica

Coordenação:

Ana Nilce Silveira Maia Elkhoury

Organização:

Marcelo Yoshito Wada
Grupo Técnico de Doença de Chagas e Raiva / Unidade Técnica de Zoonoses Vetoriais e Raiva /CGDT/Devep/SVS/MS

Elaboração do texto:

Ana Beatriz Rosito Macedo, Francisco Anilton Alves Araújo, Gabriel Oselka, Ivone Perez de Castro, João Carlos Repka, José Tavares-Neto, Marcelo Yoshito Wada, Marcos Vinicius Silva, Marisa de Azevedo Marques, Mauro da Rosa Elkhoury, Neide Yumie Takaoka, Nélio Batista de Moraes, Rosely Cerqueira de Oliveira, Wagner Augusto da Costa

Revisão de conteúdo:

Ana Beatriz Rosito Macedo, Marcelo Yoshito Wada

Colaboradores:

Ana Nilce Silveira Maia Elkhoury, Eduardo Pacheco Caldas, Ernesto Isaac Montenegro Renoier, Ivanete Kotait, Regilma Alves de Oliveira, pelo apoio para elaboração destas normas técnicas.

Produção:

Núcleo de Comunicação

Produção editorial:

Capa: NJOBS Comunicação (Eduardo Grisoni)
Projeto gráfico: NJOBS Comunicação (Eduardo Grisoni)
Diagramação: NJOBS Comunicação (Marília Assis)
Revisão: NJOBS Comunicação (Ana Cristina Vilela e Fernanda Gomes)
Normalização: NJOBS Comunicação (Ana Cristina Vilela e Fernanda Gomes) e Editora MS (Márcia Cristina Tomaz de Aquino)

Impresso no Brasil / *Printed in Brazil*

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Normas técnicas de profilaxia da raiva humana / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília : Ministério da Saúde, 2011.
60 p. : il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

ISBN 978-85-334-1785-4

1. Raiva humana. 2. Raiva animal. 3. Profilaxia. I. Título. II. Série.

CDU 616.988.21

Catálogo na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2011/0077

Títulos para indexação:

Em inglês: Technical standards of human rabies prophylaxis.

Em espanhol: Normas técnicas de la profilaxis de la rabia humana.



Sumário

APRESENTAÇÃO | 5

DEFINIÇÃO | 6

SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA RAIVA NO BRASIL | 9

Raiva humana | 9

Pessoas expostas | 10

Raiva animal | 11

PROFILAXIA PRÉ-EXPOSIÇÃO | 12

Esquema pré-exposição | 13

TITULAÇÃO DE ANTICORPOS ANTIRRÁBICOS HUMANOS | 16

CONDUTA EM CASO DE POSSÍVEL EXPOSIÇÃO AO VÍRUS DA RAIVA EM PACIENTES QUE RECEBERAM ESQUEMA DE PRÉ-EXPOSIÇÃO | 17

CONDUTA EM CASO DE POSSÍVEL EXPOSIÇÃO AO VÍRUS DA RAIVA | 18

Características do ferimento | 18

Características do animal envolvido no acidente | 20

CONDUTA EM CASO DE POSSÍVEL REEXPOSIÇÃO AO VÍRUS DA RAIVA | 25

CONDUTA EM CASO DE ADENTRAMENTO DE MORCEGOS | 27

IMUNOBIOLOGICOS UTILIZADOS NO BRASIL | 28

Vacina humana | 28

Vacina de cultivo celular | 28

Soros para uso humano | 31

Soro heterólogo | 31

Imunoglobulina humana hiperimune antirrábica – soro
homólogo | 38

CONDUTA EM CASO DE ABANDONO DO ESQUEMA PROFILÁTICO | 40

BASES GERAIS DA PROFILAXIA DA RAIVA HUMANA | 41

Sobre o ferimento | 42

Sobre o animal | 43

COLETA DE AMOSTRAS DE TECIDOS DE ORIGEM HUMANA E ANIMAL PARA EXAMES VIROLÓGICOS, SOROLÓGICOS E ANATOMOPATOLÓGICOS | 45

Diagnóstico laboratorial em humano | 45

Diagnóstico laboratorial em animal | 46

Acondicionamento, conservação e transporte | 48

Avaliação sorológica para raiva | 49

REFERÊNCIAS | 50

Anexo | 59

(FICHA DE ATENDIMENTO ANTIRRÁBICO HUMANO – Sinan) | 59



Apresentação

A Secretaria de Vigilância em Saúde – SVS, do Ministério da Saúde – MS, apresenta as normas técnicas de profilaxia da raiva humana.

Apesar da redução na sua ocorrência observada nos últimos anos, a raiva humana continua sendo um problema de saúde pública pela altíssima gravidade do seu acometimento, além do alto custo na assistência, profilaxia e controle da doença.

Este manual – *Normas Técnicas de Profilaxia da Raiva Humana*, substitui o anterior, de 2002, atualizando os conhecimentos na profilaxia humana, que substitui o uso da vacina Fuenzalida & Palacios, modificada pela vacina de cultivo celular, atualmente utilizada no Brasil.

O termo “tratamento profilático antirrábico humano” foi substituído por “profilaxia da raiva humana”, devido ao conceito original da palavra profilaxia: aplicação de meios tendentes a evitar as doenças ou a sua propagação.

Constituindo um marco para o País, este manual trata dos esquemas atualmente recomendados para vacinas de cultivo celular, que apresentam menos eventos adversos neurológicos, maior antigenicidade e maior facilidade operacional quando comparadas com a vacina Fuenzalida & Palacios utilizada anteriormente.

Esperamos que este Manual seja uma obra de referência para os profissionais que exercem atividades nos serviços de profilaxia da raiva humana, como um instrumento básico, porém fundamental, tanto de orientação de prática individual quanto de sustentação dos processos de capacitação.

Secretaria de Vigilância em Saúde
Ministério da Saúde



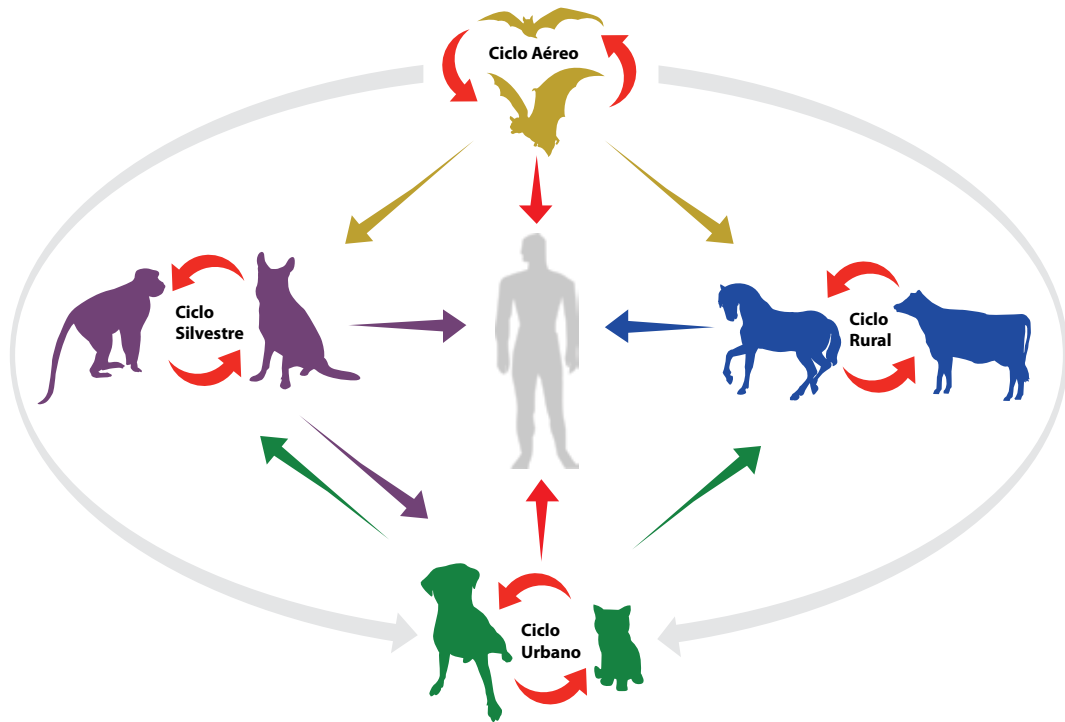
Definição

A raiva é uma antroponose transmitida ao homem pela inoculação do vírus presente na saliva e secreções do animal infectado, principalmente pela mordedura. Apresenta letalidade de aproximadamente 100% e alto custo na assistência preventiva às pessoas expostas ao risco de adoecer e morrer. Apesar de ser conhecida desde a antiguidade, continua sendo um problema de saúde pública.

O vírus da raiva é neurotrópico e sua ação no sistema nervoso central – SNC causa quadro clínico característico de encefalomielite aguda, decorrente da sua replicação viral nos neurônios. Pertence ao gênero *Lyssavirus*, da família *Rhabdoviridae*, possui a forma de projétil e seu genoma é constituído por ácido ribonucléico – RNA envolvido por duas capas de natureza lipídica. Apresenta dois antígenos principais, um de superfície, composto por uma glicoproteína responsável pela formação de anticorpos neutralizantes, e outro interno, que é formado por uma nucleoproteína.

Apenas os mamíferos transmitem e adoecem pelo vírus da raiva. No Brasil, o morcego é o principal responsável pela manutenção da cadeia silvestre, enquanto o cão, em alguns municípios, continua sendo fonte de infecção importante. Outros reservatórios silvestres são: macaco, cachorro-do-mato, raposa, gato-do-mato, mão-pelada, guaxinim, entre outros.

Figura 1 - Ciclos epidemiológicos de transmissão da raiva no Brasil



Fonte: (INSTITUTO PASTEUR – SES/SP)

A transmissão ocorre quando o vírus contido na saliva e secreções do animal infectado penetra no tecido, principalmente através de mordedura e, mais raramente, pela arranhadura e lambedura de mucosas e/ou pele lesionada. Em seguida, multiplica-se no ponto de inoculação, atinge o sistema nervoso periférico e migra para o SNC protegido pela camada de mielina. Não há viremia. A partir do SNC, dissemina-se para vários órgãos e glândulas salivares, onde também se replica e é eliminado na saliva das pessoas ou animais infectados.

Quanto à suscetibilidade, a infecção é geral para todos os mamíferos. Não se têm relatos de caso de imunidade natural nos seres humanos. A imunidade é adquirida pelo uso da vacina e a imunidade passiva, pelo uso do soro.

Na literatura, existe o relato de oito casos comprovados de transmissão inter-humana que ocorreram por meio de transplante de córnea. Em 2004 e 2005,

nos Estados Unidos e na Alemanha, respectivamente, foram registrados casos de raiva humana devido a transplantes de órgãos. Nos Estados Unidos, morreram quatro pessoas que receberam fígado, dois rins e artéria ilíaca de um doador infectado pelo vírus e, na Alemanha, três que receberam pulmão, rim e pâncreas de um mesmo doador infectado.

Outras vias de transmissão (respiratória, sexual, vertical) também são relatadas, mas têm probabilidades muito remotas de ocorrência em seres humanos. Existe relato de transmissão por via digestiva somente em animais.

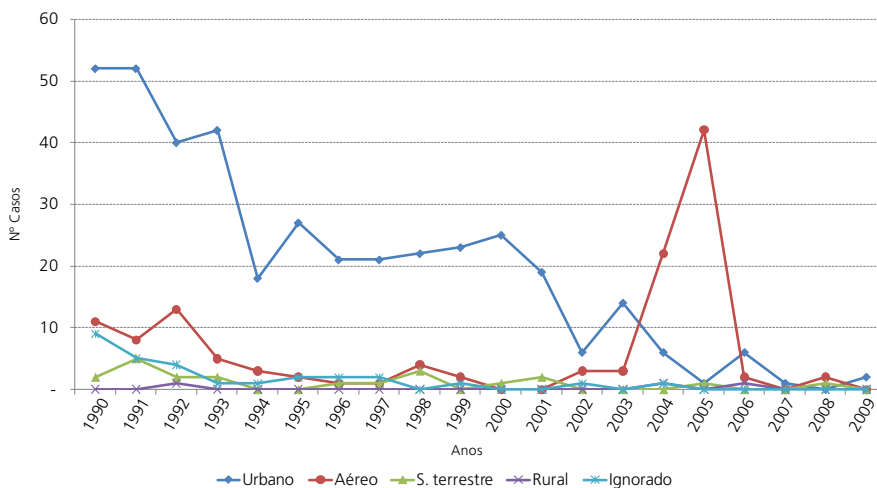
Não há tratamento comprovadamente eficaz para a raiva. Poucos pacientes sobrevivem à doença, a maioria com sequelas graves. De 1970 a 2003, existe o histórico de cinco sobreviventes, sendo que em três o vírus foi transmitido pelo cão; um, pelo morcego; e um, por aerossol. Destes, todos iniciaram o esquema profilático com vacina, porém não receberam o soro. Em 2004, há o relato de uma paciente que foi exposta a um morcego nos Estados Unidos e contraiu raiva. A paciente foi submetida a um tratamento à base de antivirais e indução ao coma, denominado Protocolo de Milwaukee, e sobreviveu sem receber vacina ou soro. Em 2008, outros dois pacientes foram submetidos ao Protocolo de Milwaukee adaptado com sucesso na terapia, sendo um da Colômbia e outro do Brasil, o qual originou o Protocolo de tratamento de raiva humana no Brasil – Protocolo de Recife.

Situação Epidemiológica da Raiva no Brasil

Raiva humana

No período de 1990 a 2009, foram registrados no Brasil 574 casos de raiva humana, nos quais, até 2003, a principal espécie agressora foi o cão. A partir de 2004, o morcego passou a ser o principal transmissor no Brasil. O número de casos humanos em que o cão é fonte de infecção diminuiu significativamente de 50, em 1990, para nenhum, em 2008, e dois no Maranhão, em 2009.

Figura 2 - Raiva humana, segundo ciclo epidemiológico de transmissão, Brasil, 1990 a 2009



(Fonte: Sinan/SVS/MS)

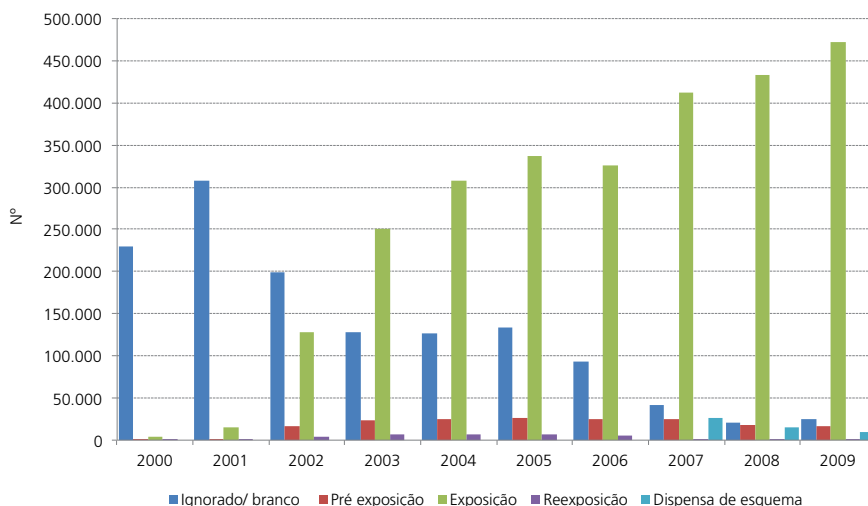
As regiões Norte e Nordeste, no período de 1990 a 2009, foram responsáveis por 82% dos casos de raiva humana no Brasil, destacando-se Pará e Rondônia na região Norte; Maranhão, Bahia, Pernambuco, Ceará e Alagoas no Nordeste; e Minas Gerais no Sudeste.

Na distribuição dos casos de raiva quanto aos animais transmissores no período de 1990 a 1995, o cão foi o responsável por 71% dos casos, seguido pelo morcego (14%) e pelo gato (5%). Já no período de 1996 a 2001, o cão participou de 81%, enquanto o morcego, o gato e animais silvestres terrestres (sagui e mão-pelada) contribuíram com 5% cada um. Entre 2002 e 2009, o morcego foi responsável por 63,8% dos casos e o cão por 30,2%.

Pessoas expostas

No Brasil, no período de 2000 a 2009, anualmente uma média de 425.400 pessoas procuraram atendimento médico, por terem sido expostas ou por se julgarem expostas ao vírus da raiva. Destas, mais de 64% receberam esquema de profilaxia de pós-exposição.

Figura 3 - atendimentos e profilaxia da raiva humana no Brasil, 2000 a 2009



Fonte: (Sinan/SVS/MS)

De 1998 a 2009, foram notificados 218 casos de raiva humana; 144 pacientes (66,0%) não receberam nenhum tipo de esquema profilático, seja por desconhecer a necessidade de profilaxia, seja pela falta de acesso ao serviço; 23 pacientes (10,5%) que tiveram acesso à profilaxia foram a óbito por terem sido inadequadamente vacinados e/ou porque abandonaram o esquema profilático.

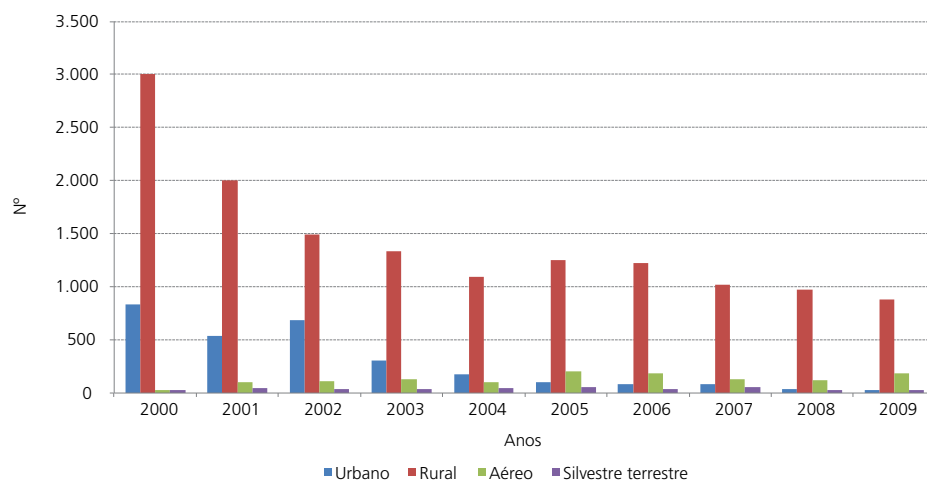
A vacina utilizada no Brasil até 2001 era produzida em tecido nervoso de camundongos lactentes (Fuenzalida & Palácios modificada). A partir de 2002, houve a substituição gradativa pelas vacinas produzidas em cultura de células, consideradas mais seguras e potentes, que passaram a ser disponibilizadas em toda a rede pública desde 2003.

Raiva animal

O número de casos de raiva em cães vem reduzindo no Brasil, sendo que, nos últimos anos, tem apresentado maior concentração no Nordeste. Na década de 1990, havia uma média de 875 casos de raiva canina ao ano, passando para uma média de 465, no período de 2000 a 2004, e para 64, entre 2005 e 2009.

O ciclo rural, ou seja, que envolve os animais de produção é o que apresenta o maior número de casos positivos, devendo usar esses animais como sentinelas para o monitoramento de circulação do vírus da raiva e outras zoonoses. Observa-se um aumento na detecção de casos de raiva tanto em morcegos quanto em animais de produção, demonstrando a importância desses como fonte de infecção para transmissão de raiva aos humanos.

Figura 4 - Casos de raiva animal por ciclo de transmissão no Brasil, 2002 a 2009



Fonte: (UVR/CGDT/DEVEP/SVS/MS)



Profilaxia Pré-Exposição

A profilaxia pré-exposição deve ser indicada para pessoas com risco de exposição *permanente* ao vírus da raiva, durante atividades ocupacionais exercidas por profissionais como:

- médicos veterinários;
- biólogos;
- auxiliares e demais funcionários de laboratório de virologia e anatomopatologia para raiva;
- estudantes de Veterinária, Biologia e Agrotécnica;
- pessoas que atuam no campo na captura, vacinação, identificação e classificação de mamíferos passíveis de portarem o vírus, bem como funcionários de zoológicos;
- pessoas que desenvolvem trabalho de campo (pesquisas, investigações ecoepidemiológicas) com animais silvestres; e
- espeleólogos, guias de ecoturismo, pescadores e outros profissionais que trabalham em áreas de risco.

Pessoas com risco de exposição ocasional ao vírus, como turistas que viajam para áreas de raiva não controlada, devem ser avaliados individualmente, podendo receber a profilaxia pré-exposição dependendo do risco a que estarão expostos durante a viagem.

A profilaxia pré-exposição apresenta as seguintes vantagens:

- protege contra a exposição inaparente;
- simplifica a terapia pós-exposição, eliminando a necessidade de imunização passiva, e diminui o número de doses da vacina; e

- desencadeia resposta imune secundária mais rápida (*booster*), quando iniciada a pós-exposição.

Em caso de título insatisfatório, aplicar uma dose de reforço e reavaliar a partir do 14º dia após o reforço.

Esquema pré-exposição

1. Esquema: 3 (três) doses.
2. Dias de aplicação: 0, 7, 28.
3. Via de administração, dose e local de aplicação:
 - a) intramuscular profunda, utilizando dose completa, no músculo deltoide ou vasto lateral da coxa. *Não aplicar no glúteo*; e
 - b) intradérmica, 0,1ml na inserção do músculo deltoide, utilizando-se seringas de 1ml e agulhas hipodérmicas curtas.
4. Controle sorológico: a partir do 14º dia após a última dose do esquema.

Observações a respeito do controle sorológico:

- a) interpretação do resultado: são considerados satisfatórios títulos de anticorpos $\geq 0,5\text{UI/ml}$.

Em caso de título insatisfatório, isto é, $<0,5\text{ UI/ml}$, aplicar uma dose completa de reforço, pela via intramuscular, e reavaliar novamente a partir do 14º dia após a aplicação.

Quadro 1 - Interpretação dos resultados da titulação de anticorpos:

Interpretação	$<0,5\text{UI/ml}$	$\geq 0,5\text{UI/ml}$
Satisfatório		X
Insatisfatório*	X	

- b) profissionais que realizam pré-exposição devem repetir a titulação de anticorpos com periodicidade de acordo com o risco a que estão expostos.

Os que trabalham em situação de alto risco, como os que atuam em laboratório de virologia e anatomopatologia para raiva e os que trabalham com a captura de morcegos, devem realizar a titulação a cada seis meses. Caso o resultado seja $<0,5$ UI/ml, uma nova dose de vacina deve ser indicada e a avaliação sorológica repetida após 14 dias. Não está indicada a repetição da sorologia para profissionais que trabalham em situação de baixo risco como funcionários de *pet shops* e veterinários que trabalham em área de raiva controlada, entre outros.

- c) o controle sorológico (titulação de anticorpos) é exigência indispensável para a correta avaliação da pessoa vacinada.

Observações a respeito do uso da via intradérmica:

- d) A via intradérmica é recomendada pela Organização Mundial de Saúde porque reduz o custo do programa, uma vez que são utilizados volumes menores da vacina. No entanto, essa via só pode ser utilizada quando:
- ▶ houver pessoal capacitado;
 - ▶ houver condições adequadas de armazenamento, porque, após a reconstituição, a vacina tem que ser mantida em temperaturas entre 4°C e 8°C; e
 - ▶ for possível agendar um grupo de pessoas para um horário e local predeterminado, porque, após a reconstituição, a vacina tem que ser desprezada em, no máximo, 8 horas.

Importante: essa via não está indicada para pessoas em tratamento com drogas que possam diminuir a resposta imunológica, tais como a cloroquinina.

Para certificar-se de que a vacina por via intradérmica foi aplicada corretamente, observar a formação da pápula na pele. Se, eventualmente, a vacina for aplicada por via subcutânea ou intramuscular, realizar uma outra dose por via intradérmica.

Importante: deve-se fazer o controle sorológico anual dos profissionais que se expõem, *permanentemente*, ao *risco de infecção* do vírus da raiva, administrando-se uma dose de reforço sempre que os títulos forem inferiores a 0,5 UI/ml. Repetir a sorologia a partir do 14º dia após à dose de reforço.

Em caso de esquema pré-exposição, completar as doses, mantendo os intervalos, conforme esquema recomendado e não reiniciar nova série.




Titulação de Anticorpos Antirrábicos Humanos

Para titulação de anticorpos antirrábicos humanos, recomenda-se que sejam coletados 5 ml de sangue em tubo seco (sem anticoagulante), que deve ser centrifugado preferencialmente no mesmo dia, com o objetivo de separar o soro. Enviar, no mínimo, 1 ml de soro para o laboratório. Em caso de amostra hemolisada, coletar nova amostra. Caso não seja possível obter o soro, pode ser enviado o sangue total. Nesse caso, deve ser mantido refrigerado a 4°C por, no máximo, dois dias e *nunca* deve ser congelado. O soro pode ser conservado a 4°C (em geladeira) por, no máximo, cinco dias. Após esse período, o soro deve ser congelado a -20°C, evitando congelamento e descongelamento.

Importante identificar o frasco com letra legível, contendo nome completo do paciente, e anexar ficha de requisição com informações a respeito dos dias das vacinas tomadas e esquemas de profilaxia da raiva humana anteriores, além do motivo da solicitação da titulação.

O material deve ser acondicionado em recipiente bem vedado, em caixa isotérmica com gelo, mantendo uma temperatura entre 4°C e 8°C. Proteger o frasco, de maneira que se evite o contato direto com o gelo, para que não haja perda da identificação da amostra.



Conduta em Caso de Possível Exposição ao Vírus da Raiva em Pacientes que Receberam Esquema de Pré-Exposição

No Quadro 2 estão indicados os procedimentos a serem adotados para pacientes *que receberam esquema de pré-exposição anteriormente* e que, acidentalmente, se expuseram ao risco de infecção pelo vírus da raiva e tenham a indicação de esquema profilático de pós-exposição.

Quadro 2 - Conduta em caso de possível exposição ao vírus da raiva em pacientes que receberam esquema de pré-exposição

Sorologia comprovada (titulação)	Esquema
Com comprovação sorológica (título maior ou igual a 0,5 UI/ml)	2 (duas) doses, uma no dia 0 e outra no dia 3 Não indicar soro
Sem comprovação sorológica	Verificar o <i>Quadro 3</i> , considerar como esquema anterior incompleto



Conduta em Caso de Possível Exposição ao Vírus da Raiva

Em caso de possível exposição ao vírus da raiva, é imprescindível a limpeza do ferimento com água corrente abundante e sabão ou outro detergente, pois essa conduta diminui, comprovadamente, o risco de infecção. É preciso que seja realizada o mais rápido possível após a agressão e repetida na unidade de saúde, independentemente do tempo transcorrido.

A limpeza deve ser cuidadosa, visando eliminar as sujidades sem agravar o ferimento, e, em seguida, devem ser utilizados antissépticos que inativem o vírus da raiva, como o polivinilpirrolidona-iodo, povidine e digluconato de clorexidina ou álcool-iodado. Essas substâncias deverão ser utilizadas somente na primeira consulta. Nas seguintes, devem-se realizar cuidados gerais orientados pelo profissional de saúde, de acordo com a avaliação da lesão.

Deve-se fazer anamnese completa, utilizando-se a Ficha de Atendimento Antirrábico Humano (Anexo 1), visando à indicação correta da profilaxia da raiva humana.

As exposições (mordeduras, arranhaduras, lambeduras e contatos indiretos) devem ser avaliadas de acordo com as características do ferimento e do animal envolvido para fins de conduta de esquema profilático.

Características do ferimento

Em relação à transmissão do vírus da raiva, os ferimentos causados por animais devem ser avaliados quanto ao:

1. *Local*: ferimentos que ocorrem em regiões próximas ao sistema nervoso central (cabeça, face ou pescoço) ou em locais muito inervados (mãos, polpas digitais)

e planta dos pés) são *graves*, porque facilitam a exposição do sistema nervoso ao vírus. A lambedura de mucosas é considerada *grave*, porque as mucosas são permeáveis ao vírus, mesmo quando intactas, e as lambeduras geralmente abrangem áreas mais extensas. A lambedura da pele íntegra não oferece risco.

2. *Profundidade*: os ferimentos devem ser classificados como *superficiais* (sem presença de sangramento) ou *profundos* (apresentam sangramento, ou seja, ultrapassam a derme). Os ferimentos profundos, além de aumentar o risco de exposição do sistema nervoso, oferecem dificuldades à assepsia, contudo, vale ressaltar que os ferimentos puntiformes são considerados como profundos, ainda que algumas vezes não apresentem sangramento.
3. *Extensão e número de lesões*: deve-se observar a extensão da lesão e se ocorreu apenas uma única lesão ou múltiplas, ou seja, uma porta de entrada ou várias. Por exemplo, uma mordedura pode ter várias portas de entrada. Considerar cada perfuração como uma porta de entrada.

De acordo com os critérios acima estabelecidos, as exposições podem ser assim classificadas:

Acidentes leves

1. Ferimentos superficiais, pouco extensos, geralmente únicos, em tronco e membros (exceto mãos, polpas digitais e planta dos pés); podem acontecer em decorrência de mordeduras ou arranhaduras causadas por unha ou dente.
2. Lambedura de pele com lesões superficiais.

Acidentes graves

1. Ferimentos na cabeça, face, pescoço, mão, polpa digital e/ou planta do pé.
2. Ferimentos profundos, múltiplos ou extensos, em qualquer região do corpo.
3. Lambedura de mucosas.
4. Lambedura de pele onde já existe lesão grave.
5. Ferimento profundo causado por unha de animais.
6. Qualquer ferimento por morcego.

Atenção: o contato indireto, como a manipulação de utensílios potencialmente contaminados, a lambedura da pele íntegra e acidentes com agulhas durante aplicação de vacina animal não são considerados acidentes de risco e não exigem esquema profilático.

Características do animal envolvido no acidente

1. Cão e gato

As características da doença em cães e gatos, como período de incubação, transmissão e quadro clínico, são bem conhecidas e semelhantes. Por isso, esses animais são analisados em conjunto.

Em caso de acidente com estes animais é necessário avaliar:

- a) *O estado de saúde do animal no momento da agressão:* avaliar se o animal estava sadio ou se apresentava sinais sugestivos de raiva. A maneira como ocorreu o acidente pode fornecer informações sobre seu estado de saúde. O acidente provocado (por exemplo, o animal que reage em defesa própria, a estímulos dolorosos ou outras provocações) geralmente indica reação normal do animal, enquanto que a agressão espontânea (sem causa aparente) pode indicar alteração do comportamento e sugere que o animal pode estar acometido de raiva. Lembrar que o animal também pode agredir devido à sua índole ou adestramento.
- b) *A possibilidade de observação do animal por 10 dias:* se o animal estiver sadio no momento do acidente, é importante que ele seja mantido em observação por 10 dias. Nos cães e gatos, o período de incubação da doença pode variar de alguns dias a anos, mas, em geral, é de cerca de 60 dias. No entanto, a excreção de vírus pela saliva, ou seja, o período em que o animal pode transmitir a doença, só ocorre a partir do final do período de incubação, *variando entre dois e cinco dias antes do aparecimento dos sinais clínicos*, persistindo até sua morte, que ocorre em até cinco dias após o início dos

sintomas. Por isso, o animal deve ser observado por 10 dias. Portanto, se em todo esse período (dez dias) permanecer vivo e saudável, não há riscos de transmissão do vírus.

- c) *A procedência do animal:* é necessário saber se a região de procedência do animal é área de raiva controlada ou não controlada.
- d) *Os hábitos de vida do animal:* o animal deve ser classificado como domiciliado ou não domiciliado. Animal domiciliado é o que vive exclusivamente dentro do domicílio, não tem contato com outros animais desconhecidos e só sai à rua acompanhado do seu dono. Desse modo, esses animais podem ser classificados como de baixo risco em relação à transmissão da raiva. Ao contrário, aqueles animais que passam longos períodos fora do domicílio, sem controle, devem ser considerados como animais de risco, mesmo que tenham proprietário e tenham recebido vacinas, o que geralmente só ocorre nas campanhas de vacinação.

2. *Animais silvestres*

Animais silvestres como morcego de qualquer espécie, micos (sagui ou soim, como é mais conhecido em algumas regiões), macaco, raposa, guaxinim, quati, gambá, roedores silvestres etc. devem ser classificados como animais de risco, mesmo que domiciliados e/ou domesticados, haja vista que, nesses animais, a raiva não é bem conhecida.

Muitos relatos na literatura médica mostram que o risco de transmissão do vírus pelo morcego é sempre elevado, independentemente da espécie e da gravidade do ferimento. Por isso, todo acidente com morcego deve ser classificado como grave.

3. *Animais domésticos de interesse econômico ou de produção*

Animais domésticos de produção ou de interesse econômico (bovinos, bubalinos, equídeos, caprinos, ovinos, suínos e outros) também são animais de risco. É importante conhecer o tipo, a frequência e o grau do contato ou exposição

que os tratadores e outros profissionais têm com esses animais e a incidência de raiva na região para avaliar também a indicação de esquema de pré-exposição ou de pós-exposição.

4. *Animais de baixo risco*

Os seguintes roedores e lagomorfos (urbanos ou de criação) são considerados como de baixo risco para a transmissão da raiva e, por isso, *não é necessário indicar esquema profilático da raiva em caso de acidentes causados por esses animais:*

- a) ratazana de esgoto (*Rattus norvegicus*);
- b) rato de telhado (*Rattus rattus*);
- c) camundongo (*Mus musculus*);
- d) cobaia ou porquinho-da-índia (*Cavia porcellus*);
- e) hamster (*Mesocricetus auratus*); e
- f) coelho (*Oryetolagus cuniculus*).

5. *Observação válida para todos os animais de risco*

Sempre que possível, coletar amostra de tecido cerebral e enviar para o laboratório de referência. O diagnóstico laboratorial é importante tanto para definir a conduta em relação ao paciente quanto para conhecer o risco de transmissão da doença na área de procedência do animal. Se o resultado for negativo, o esquema profilático não precisa ser indicado ou, caso tenha sido iniciado, pode ser suspenso.

Todas as características acima são fundamentais para determinar a indicação ou não da profilaxia de raiva humana, de acordo com os esquemas descritos no Quadro 3.

Quadro 3 - Esquema para profilaxia da raiva humana com vacina de cultivo celular

Condições do Animal Agressor	Cão ou Gato sem Suspeita de Raiva no Momento da Agressão	Cão ou Gato Clinicamente Suspeito de Raiva no Momento da Agressão	Cão ou Gato Raivoso, Desaparecido ou Morto; Animais Silvestres⁵ (Inclusive os Domiciliados) Animais Domésticos de Interesse Econômico ou de Produção
Tipo de Exposição			
Contato Indireto	lavar com água e sabão não tratar	lavar com água e sabão não tratar	lavar com água e sabão não tratar
Acidentes Leves ferimentos superficiais, pouco extensos, geralmente únicos, em tronco e membros (exceto mãos e polpas digitais e planta dos pés); podem acontecer em decorrência de mordeduras ou arranhaduras causadas por unha ou dente lambedura de pele com lesões superficiais	lavar com água e sabão observar o animal durante 10 dias após a exposição ¹ se o animal permanecer sadio no período de observação, encerrar o caso se o animal morrer, desaparecer ou se tornar raivoso, administrar cinco doses de vacina (dias 0, 3, 7, 14 e 28)	lavar com água e sabão iniciar esquema com duas doses, uma no dia 0 e outra no dia 3 observar o animal durante 10 dias após a exposição ¹ se a suspeita de raiva for descartada após o 10º dia de observação, suspender o esquema e encerrar o caso se o animal morrer, desaparecer ou se tornar raivoso, completar o esquema até cinco doses. Aplicar uma dose entre o 7º e o 10º dia e uma dose nos dias 14 e 28	lavar com água e sabão iniciar imediatamente o esquema com cinco doses de vacina administradas nos dias 0, 3, 7, 14 e 28
Acidentes Graves ferimentos na cabeça, face, pescoço, mão, polpa digital e/ou planta do pé ferimentos profundos, múltiplos ou extensos, em qualquer região do corpo lambedura de mucosas lambedura de pele onde já existe lesão grave ferimento profundo causado por unha de animal	lavar com água e sabão observar o animal durante 10 dias após exposição ^{1,2} iniciar esquema com duas doses, uma no dia 0 e outra no dia 3 se o animal permanecer sadio no período de observação, encerrar o caso se o animal morrer, desaparecer ou se tornar raivoso, dar continuidade ao esquema, administrando o soro ^{3,4} e completando o esquema até cinco doses. Aplicar uma dose entre o 7º e o 10º dia e uma dose nos dias 14 e 28	lavar com água e sabão iniciar o esquema com soro ³ e cinco doses de vacina nos dias 0, 3, 7, 14 e 28 observar o animal durante 10 dias após a exposição se a suspeita de raiva for descartada após o 10º dia de observação, suspender o esquema e encerrar o caso	lavar com água e sabão iniciar imediatamente o esquema com soro ³ e cinco doses de vacina administradas nos dias 0, 3, 7, 14 e 28

1. É necessário orientar o paciente para que ele notifique imediatamente a unidade de saúde se o animal morrer, desaparecer ou se tornar raivoso, uma vez que podem ser necessárias novas intervenções de forma rápida, como a aplicação do soro ou o prosseguimento do esquema de vacinação.

2. É preciso avaliar, sempre, os hábitos do cão e do gato e os cuidados recebidos. Podem ser dispensadas do esquema profilático as pessoas agredidas pelo cão, ou gato, que, *com certeza*, não tem risco de contrair a infecção rábica. Por exemplo, animais que vivem dentro do domicílio (exclusivamente); não tenham contato com outros animais desconhecidos; que somente saem à rua acompanhados dos seus donos e que não circulem em área com a presença de morcegos. Em caso de dúvida, iniciar o esquema de profilaxia indicado. Se o animal for procedente de área de raiva controlada, não é necessário iniciar o esquema. Manter o animal sob observação e só iniciar o esquema indicado (soro + vacina) se o animal morrer, desaparecer ou se tornar raivoso.
3. O soro deve ser infiltrado na(s) porta(s) de entrada. Quando não for possível infiltrar toda a dose, aplicar o máximo possível e a quantidade restante, a menor possível, aplicar pela via intramuscular, podendo ser utilizada a região glútea. Sempre aplicar em local anatômico diferente do que foi aplicada a vacina. Quando as lesões forem muito extensas ou múltiplas, a dose pode ser diluída, o menos possível, em soro fisiológico, para que todas as lesões sejam infiltradas.
4. Nos casos em que só se conhece tardiamente a necessidade do uso do soro antirrábico, ou quando não há soro disponível no momento, aplicar a dose recomendada antes da aplicação da 3ª dose da vacina de cultivo celular. *Após esse prazo, o soro não é mais necessário.*
5. Nas agressões por morcegos, deve-se indicar a sorovacinação independentemente da gravidade da lesão, ou indicar conduta de reexposição.



Conduta em Caso de Possível Reexposição ao Vírus da Raiva

Pessoas com risco de reexposição ao vírus da raiva, que já tenham recebido esquema de pós-exposição, devem ser tratadas novamente de acordo com as indicações do Quadro 4.

Quadro 4 - Esquemas de reexposição com uso de vacina de cultivo celular

Tipo de esquema anterior	Esquema de Reexposição – Cultivo Celular
Completo	a) até 90 dias: não realizar esquema profilático b) após 90 dias: duas doses, uma no dia 0 e outra no dia 3
Incompleto*	a) até 90 dias: completar o número de doses b) após 90 dias: ver esquema de pós-exposição (conforme o caso)

*Não considerar o esquema anterior se o paciente recebeu número menor de doses do referido nas notas acima

Observações:

1. Em caso de reexposição, com história de esquema anterior completo, não é necessário administrar o soro antirrábico (homólogo ou heterólogo). No entanto, o soro poderá ser indicado se houver dúvidas ou *conforme a análise de cada caso*, exceto nos *pacientes imunodeprimidos, que devem receber, sistematicamente, soro e vacina*. Para estes casos, recomenda-se que, ao final do esquema, seja realizada a avaliação sorológica após o 14º dia da aplicação da última dose.
2. Devem ser avaliados, individualmente, os pacientes que receberam muitas doses de vacina, como os que receberam o esquema completo de pós-vacinação e vários esquemas de reexposição. O risco de reações adversas às

vacinas aumenta com o número de doses aplicadas. Nesses casos, se possível, deve-se solicitar a avaliação sorológica do paciente. Se o título de anticorpos neutralizantes – AcN for igual ou maior a 0,5 UI/ml não é necessário indicar profilaxia da raiva humana ou, caso tenha sido iniciado, pode ser suspenso.



Conduta em Caso de Adentramento de Morcegos

Adentramento é definido como a entrada de morcegos no interior de edificações. Nessa situação de adentramento, é preciso avaliar o risco de exposição do paciente. A profilaxia da raiva humana, com uso de soro e vacina, deve ser indicada nos casos de contato com o morcego e, também, nos casos duvidosos em que não é possível descartar com certeza o contato, por exemplo, quando o informante acorda e se depara com um morcego no interior de sua casa.

Importante: orientar as pessoas para nunca matar ou manipular diretamente o morcego. Se possível, capturá-lo, isolando-o com panos, caixas de papel ou balde, ou mantê-lo em ambiente fechado para posterior captura por pessoas capacitadas. Se possível, enviar o morcego para diagnóstico laboratorial da raiva. Para isso, entrar em contato com a secretaria municipal ou estadual de Saúde.

Vacina humana

Vacina de cultivo celular

São vacinas potentes e seguras, produzidas em cultura de células (diploides humanas, células vero, células de embrião de galinha etc.) e apresentadas sob a forma liofilizada, acompanhadas de diluente. Devem ser conservadas em geladeira, fora do congelador, na temperatura entre + 2°C e + 8°C, até o momento de sua aplicação, observando-se o prazo de validade do fabricante.

Quando utilizada pela via intradérmica, a vacina, depois de reconstituída, tem que ser mantida na temperatura entre + 2°C e + 8°C e desprezada em, no máximo, 8 horas após sua reconstituição.

A potência mínima das vacinas é 2,5 UI/dose.

1. Dose e via de aplicação

- a) Via intramuscular: são apresentadas na dose 0,5 ml e 1 ml, dependendo do fabricante (verificar embalagem e/ou lote). A dose indicada pelo fabricante *não depende* da idade ou do peso do paciente. A aplicação intramuscular deve ser profunda, na região do deltoide ou vasto lateral da coxa. Em crianças até 2 anos de idade está indicado o vasto lateral da coxa.
- b) Via intradérmica: a dose da via intradérmica é de 0,1 ml. Deve ser aplicada em locais de drenagem linfática, geralmente nos braços, na inserção do músculo deltoide.

A vacina não deve ser aplicada na região glútea.

2. *Contraindicação*

A vacina não tem contraindicação (gravidez, em lactação, doença intercorrente ou outros tratamentos), devido à gravidade da doença, que apresenta letalidade de aproximadamente 100%. Sempre que possível, recomenda-se a interrupção do tratamento com corticoides e/ou imunossuppressores ao ser iniciado o esquema de vacinação. Não sendo possível, tratar a pessoa como imunodeprimida.

3. *Precauções*

Em situação de eventos adversos neurológicos ou de hipersensibilidade grave, após reavaliação da necessidade da manutenção do esquema profilático, a vacina deve ser substituída por outra que não contenha albumina humana (disponível nos centros de referência de imunobiológicos). Na impossibilidade de troca da vacina, administrá-la sob tratamento específico prévio. Diferenciar os eventos neurológicos dos de hipersensibilidade.

4. *Eventos adversos*

As vacinas contra a raiva produzidas em meios de cultura são seguras. De acordo com os trabalhos publicados na literatura, causam poucos eventos adversos, os quais, na quase totalidade dos casos, são de pouca gravidade. No entanto, como qualquer imunobiológico, deve-se ficar atento a possíveis reações de maior gravidade, principalmente neurológicas ou de hipersensibilidade.

- a) Manifestações locais: caracterizadas por dor, prurido, edema, endureção e pápulas urticariformes. A incidência relatada na literatura varia entre 3% e 25% dos vacinados. Outras manifestações locais relatadas são: abscesso no local da injeção e linfadenopatia regional.

Essas reações são consequência da introdução da agulha e do conteúdo vacinal no tecido muscular. A hiperestesia se produz pela irritação dos terminais nervosos locais. O eritema se deve à vasodilatação reativa, que favorece a absorção.

A liberação de histamina, serotoninas e de outras substâncias vasoativas provoca o prurido e as pápulas urticariformes.

O enfartamento ganglionar revela a atividade das células reticuloendoteliais e dos macrófagos para eliminar os restos da vacina.

Os abscessos ocorrem quando há a contaminação no local de inoculação e estão normalmente relacionados a erro de técnica.

Esses eventos não devem ser notificados. Investigar somente os casos graves de manifestações locais e os surtos, mantendo um sistema local de registros para sua verificação.

Conduta clínica:

- avaliação clínica;
 - tratamento com analgésico, se necessário;
 - compressas frias, se necessário (vide anexo); e
 - não há contraindicação para doses subsequentes.
- b) Manifestações gerais: febre, mal-estar, cefaleia, náuseas, dor abdominal, dores musculares e tonturas são manifestações referidas na literatura com incidência, variando entre 10% e 30% das pessoas vacinadas, e podem ocorrer durante ou após a administração do esquema vacinal.

Esses eventos não devem ser notificados. É necessário investigar somente os casos graves de manifestações locais e os surtos, mantendo um sistema local de registros para sua verificação.

Conduta clínica:

- tratamento sintomático;
 - não há contraindicação para doses subsequentes; e
 - afastar outros diagnósticos diferenciais.
- c) Manifestações de hipersensibilidade: as reações de hipersensibilidade relatadas na literatura médica são associadas à vacina produzida em células diploides humanas (Human Diploid Cells Vaccine – HDCV), que atualmente não encontra-se disponível no Brasil.

A incidência dessas reações com a HDCV é de 11 casos para cada 10.000 vacinados. As manifestações alérgicas são mais frequentes em indivíduos que recebem dose de reforço para profilaxia da pré-exposição e reexposição, aumentando para 6% dos vacinados. As manifestações alérgicas têm sido associadas à presença de albumina humana (conservante), alterada pela β -propiolactona, substância utilizada para a inativação do vírus.

As manifestações alérgicas mais frequentes são: exantema pruriginoso generalizado, urticária, artralgia, artrites, angioedema e, raramente, anafilaxia.

Todos os casos de manifestações de hipersensibilidade devem ser notificados.

Conduta clínica: a maioria dos casos é revertida com o uso de anti-histamínicos. Somente em casos esporádicos há a necessidade de uso de corticoides ou adrenalina. Em caso de reação grave, o tratamento deve ter continuidade em locais preparados para atender a intercorrências e, se necessário, deve-se internar o paciente e mantê-lo em observação.

Soros para uso humano

Soro heterólogo

O soro heterólogo é uma solução concentrada e purificada de anticorpos, preparada em equídeos imunizados contra o vírus da raiva. O soro deve ser conservado em geladeira, entre +2°C e +8°C, observando-se o prazo de validade do fabricante.

A dose indicada é de 40 UI/kg de peso do paciente. *Deve-se infiltrar na(s) lesão(ões) a maior quantidade possível da dose do soro.* Quando as lesões forem muito extensas ou múltiplas, a dose pode ser diluída, o menos possível, em soro fisiológico, para que todas as lesões sejam infiltradas. Caso a região anatômica não permita a infiltração de toda a dose, a quantidade restante, *a menor possível, deve ser aplicada por via intramuscular, na região glútea.*

Quando não se dispuser do soro ou de sua dose total, aplicar a parte disponível. Iniciar imediatamente a vacinação e administrar o restante do soro recomendado *antes da aplicação da 3ª dose da vacina de cultivo celular*. Após esse prazo, o soro não é mais necessário.

O uso do soro não é necessário quando o paciente recebeu esquema profilático completo. No entanto, em situações especiais, como no caso de pacientes imunodeprimidos ou de dúvidas com relação ao esquema profilático anterior, se houver indicação, o soro deve ser recomendado.

1. Eventos adversos

Os soros produzidos atualmente são seguros, mas podem causar eventos adversos, como ocorre com qualquer imunobiológico. As reações mais comuns são benignas, fáceis de tratar e apresentam boa evolução. A possibilidade de ocorrência dessas reações *nunca* contraindica a prescrição do soro.

Os eventos adversos que podem ocorrer após administração do soro heterólogo são os seguintes:

- a) *Manifestações locais*: dor, edema, hiperemia e, mais raramente, abscesso. São as manifestações mais comuns, normalmente de caráter benigno.
- b) *Manifestações gerais*: urticária, tremores, tosse, náuseas, dor abdominal, prurido e rubor facial.
- c) *Manifestações imediatas*: choque anafilático. É uma manifestação rara que pode ocorrer nas primeiras 2 horas após a aplicação. Os sintomas mais comuns são formigamento nos lábios, palidez, dispneia, edemas, exantemas, hipotensão e perda de consciência.
- d) *Manifestações tardias*: ocorrem com mais frequência até a segunda semana após a aplicação do soro. *Doença do Soro* – caracterizada por edema e eritema no local de aplicação do soro, febre, mioartralgia (poliartrite serosa), astenia, cefaleia, sudorese, desidratação, exantema com máculas e pápulas pruriginosas, infartamento e inflamações ganglionares e, mais

raramente, vasculite e nefrite. *Reação de Arthus* – caracterizada por vasculite local acompanhada de necrose, dor, tumefação, rubor, necrose e úlceras profundas. Também é um quadro muito raro.

Com o conhecimento existente na literatura disponível, e pela experiência acumulada, é possível inferir que o teste de sensibilidade ao soro heterólogo tem valor preditivo baixo e, por isso, não é indicado. A conduta mais importante antes da administração do soro é o interrogatório rigoroso sobre os antecedentes do paciente, avaliando:

- ocorrência e gravidade de quadros anteriores de hipersensibilidade;
- uso prévio de imunoglobulinas de origem equídea; e
- existência de contatos frequentes com animais, principalmente com equídeos, nos casos de contato profissional (veterinários) ou por lazer.

Em caso de resposta afirmativa a um dos itens citados, classificar o paciente como de risco e considerar a possibilidade de substituição do soro heterólogo pelo soro homólogo (imunoglobina humana hiperimune antirrábica), se disponível. Caso não haja disponibilidade de soro homólogo, aconselha-se a pré-medicação do paciente antes da aplicação do soro heterólogo.

Antes da administração do soro heterólogo, aconselha-se sempre a seguinte rotina, para qualquer paciente:

1. Garantir bom acesso venoso, mantendo-o com soro fisiológico a 0,9% (gotejamento lento).
2. Dentro das possibilidades, é conveniente deixar preparado:
 - a) laringoscópio com lâminas e tubos traqueais adequados para o peso e a idade;
 - b) frasco de soro fisiológico e/ou solução de Ringer lactado; e
 - c) solução aquosa de adrenalina (preparada na diluição de 1:1000) e de aminofilina (10 ml = 240 mg).

Após receber o soro, o paciente deverá ser observado pelo prazo de 2 horas.

Pré-medicação

Na tentativa de prevenir ou atenuar possíveis reações adversas imediatas em pacientes de risco, podem ser utilizadas drogas bloqueadoras dos receptores H1 e H2 da histamina (anti-histamínicos) e um corticosteroide em dose anti-inflamatória:

1. Opção I: via parenteral

a) *Antagonistas dos receptores H1 da histamina:*

	(dose máxima)	
	<i>Crianças</i>	<i>Adultos</i>
Maleato de dextroclorfeniramina	0,08mg/kg	5mg/kg
ou		
Prometazina	0,5mg/kg	50mg/kg

b) *Antagonistas dos receptores H2 da histamina:*

Cimetidina	10mg/kg	300mg/kg
ou		
Ranitidina	1,5mg/kg	50mg/kg

c) *Corticosteroide*

Hidrocortisona	10mg/kg	500mg/kg
----------------	---------	----------

Atenção: a aplicação do soro antirrábico heterólogo deverá ser realizada 20 a 30 minutos após a aplicação da pré-medicação acima (*esquema parenteral*).

2. Opção II: via oral

a) *Antagonistas dos receptores H1:*

maleato de dextroclorfeniramina – solução oral (xarope), contém 0,4 mg/ml (genérico). Administrar 0,2 mg/kg de peso, atingindo no máximo 5mg.

b) Antagonista dos receptores H2:

Cimetidina – comprimido revestido, contendo 200mg ou 400mg (genérico).
Administrar 20 a 30 mg/kg, atingindo, no máximo, 400mg

ou

Ranitidina - comprimido revestido contendo 150mg ou 300mg (genérico).
Administrar 1,0 a 2,0 mg/kg, atingindo, no máximo, 300mg.

c) Corticosteroide:

Hidrocortisona – na dose de 10mg/kg, com dose máxima de 1000mg. Será sempre administrada por *via venosa*

ou

Dexametasona – (fosfato), na dose 2mg ou 4mg. Pode ser administrada por via intramuscular.

Atenção: a aplicação do soro antirrábico heterólogo deverá ser realizada aproximadamente 2 horas após a aplicação da pré-medicação (esquema oral).

3. Opção III: esquema misto

a) Por via oral

- ▶ *Antagonista dos receptores H1:* maleato de dextroclorfeniramina, solução oral (xarope), contém 0,4mg/ml (genérico). Administrar 0,2mg/kg, atingindo, no máximo, 5mg.

A medicação pela via oral deverá ser administrada 60 minutos antes da soroterapia.

b) Por via parenteral

- ▶ *Antagonistas dos receptores H2:* cimetidina, na dose de 10mg/kg, dose máxima de 300mg

ou

Ranitidina, na dose de 3mg/kg, dose máxima de 100mg, pela via venosa, lentamente.

- ▶ *Hidrocortisona*, na dose de 10mg/kg por via venosa, dose máxima de 1000mg

ou

Dexametasona, na dose de 2mg ou 4mg, por via intramuscular.

Atenção: as medicações, pela via parenteral, deverão ser administradas 20 a 30 minutos antes do soro heterólogo.

Observação: o esquema que utiliza *somente a via parenteral* é o mais conhecido e acumula experiência clínica positiva e já publicada.

4. Eventos adversos

- Manifestações locais:* pode provocar reações de caráter benigno, como dor, edema e hiperemia e, mais raramente, presença de abscesso.
- Manifestações imediatas:* choque anafilático. Raro, mas pode ocorrer na administração do soro antirrábico heterólogo. Nas primeiras 2 horas após a aplicação, podem ocorrer formigamento nos lábios, palidez, dispneia, edemas, exantemas, hipotensão e perda da consciência.
- Manifestações tardias:* *Reação de Arthus* – vasculite local acompanhada de necrose-dor, tumefação, rubor, necrose, úlceras profundas; *Doença do Soro* – febre, mioartralgia (poliartrite serosa), astenia, cefaleia, sudorese, desidratação, exantema com máculas e pápulas pruriginosas, infartamento e inflamações dos linfonodos, vasculite, nefrite.

Quadro 5 - Eventos adversos associados ao soro heterólogo antirrábico humano

Evento Adverso	Descrição	Tempo Decorrente Aplicação / Evento	Frequência	Conduta	Exame
Local	<ul style="list-style-type: none"> Dor, edema, hiperemia, abscesso 	<ul style="list-style-type: none"> Poucos minutos a horas 	Frequente	<ul style="list-style-type: none"> Tratamento local, com o objetivo de diminuir a dor, a tumefação e a vermelhidão (ex.: compressas frias) Não é necessário notificar 	-
Imediato	<ul style="list-style-type: none"> Choque anafilático Formigamento nos lábios, palidez, dispneia, edemas, exantemas, hipotensão e perda da consciência Dificuldade respiratória, edema de glote 	<ul style="list-style-type: none"> Nos primeiros minutos até 2 horas após a aplicação 	Muito raro	<ul style="list-style-type: none"> Notificar e investigar Substituir o soro heterólogo por Imunoglobulina Antirrábica Cuidado intensivo 	<ul style="list-style-type: none"> Serviço de urgência
Tardio	<ul style="list-style-type: none"> <i>Reação de Arthus</i>: vasculite local acompanhada de necrose-dor, tumefação, rubor, necrose, úlceras profundas <i>Doença do Soro</i>: febre, mioartralgia (poliartrite serosa), astenia, cefaleia, sudorese, desidratação, exantema com máculas e pápulas pruriginosas, infartamento e inflamações ganglionares, vasculite, nefrite 	<ul style="list-style-type: none"> 6 a 12 dias (na maioria dos casos, mas há grande variação) 	Raro (mais frequente em pessoas tratadas anteriormente com outros soros heterólogos)	<ul style="list-style-type: none"> Notificar e investigar Acompanhamento clínico 	<ul style="list-style-type: none"> Serviço especializado

Imunoglobulina humana hiperimune antirrábica – soro homólogo

A imunoglobulina humana hiperimune antirrábica, uma solução concentrada e purificada de anticorpos, preparada a partir de hemoderivados de indivíduos imunizados com antígeno rábico, é um produto mais seguro que o soro antirrábico, porém de produção limitada e, por isso, de baixa disponibilidade e alto custo. Deve ser conservada entre + 2°C e + 8°C, protegida da luz, observando-se o prazo de validade do fabricante.

A imunoglobulina deve ser indicada somente para pacientes que se enquadram em um dos itens abaixo:

- ocorrência de quadros anteriores de hipersensibilidade;
- uso prévio de imunoglobulinas de origem equídea; e
- existência de contatos frequentes com animais, principalmente com equídeos, por exemplo, nos casos de contato profissional (veterinários) ou por lazer.

A dose indicada é de 20UI/kg. *Deve-se infiltrar a maior quantidade possível na(s) lesão(ões).* Quando as lesões forem muito extensas ou múltiplas, a dose indicada pode ser diluída, o menos possível, em soro fisiológico, para que todas as lesões sejam infiltradas. Caso a região anatômica não permita a infiltração de toda a dose, a quantidade restante, a menor possível, deve ser aplicada por via intramuscular, na região glútea.

1. Eventos adversos

- a) Manifestações locais:* podem provocar reações de caráter benigno como dor, edema, eritema e, mais raramente, abscesso.
- b) Manifestações sistêmicas:* leve estado febril. Em presença de agamaglobulinemia ou hipogamabulinemia pode ocorrer reação anafilactoide. Raramente pode ocorrer reação de hipersensibilidade.

Notas:

- A imunoglobulina humana hiperimune antirrábica (soro homólogo) está disponível nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais – Cries do Programa de Imunizações das Secretarias de Saúde dos Estados e do Distrito Federal.
- Os eventos adversos ao soro antirrábico humano (heterólogo ou homólogo) devem ser investigados e notificados ao sistema de vigilância de eventos adversos do Programa Estadual de Imunizações da Secretaria de Saúde dos Estados ou do Distrito Federal.



Conduta em Caso de Abandono do Esquema Profilático

O esquema profilático da raiva humana deve ser garantido todos os dias, inclusive nos finais de semana e nos feriados.

É de responsabilidade do serviço que atende o paciente realizar busca ativa imediata daqueles que não comparecerem nas datas agendadas, para a aplicação de cada dose da vacina.

A interrupção de esquema, quando indicada pela unidade de saúde, não é caracterizada como abandono de profilaxia da raiva humana.

No esquema recomendado (dias 0, 3, 7, 14 e 28), as cinco doses devem ser administradas no período de 28 dias a partir do início do esquema profilático. As condutas indicadas para pacientes que não comparecerem na data agendada são as seguintes:

1. Quando o paciente faltar à *segunda dose*: aplicá-la no dia em que ele comparecer e agendar a terceira dose com intervalo mínimo de 2 dias.
2. Quando o paciente faltar à *terceira dose*: aplicá-la no dia em que ele comparecer e agendar a quarta dose com intervalo mínimo de 4 dias.
3. Quando o paciente faltar à *quarta dose*: aplicá-la no dia em que ele comparecer e agendar a quinta dose para 14 dias após.
4. Quando o paciente faltar à *quinta dose*: aplicar no dia em que ele comparecer.

Em caso de esquema pré-exposição, completar as doses, mantendo os intervalos, conforme o recomendado, e não reiniciar nova série.



Bases Gerais da Profilaxia da Raiva Humana

1. A profilaxia contra a raiva deve ser iniciada o mais precocemente possível.
2. Sempre que houver indicação, tratar o paciente em qualquer momento, *independentemente* do tempo transcorrido entre a exposição e o acesso à unidade de saúde.
3. A história vacinal do animal agressor *não* constitui elemento suficiente para a dispensa da indicação do esquema profilático da raiva humana.
4. Havendo abandono do esquema profilático, completar as doses da vacina prescritas anteriormente e não iniciar nova série.
5. Recomenda-se que o paciente evite esforços físicos excessivos e bebidas alcoólicas durante e logo após a profilaxia da raiva humana.
6. Embora não se tenha, no Brasil, vacina antirrábica de vírus vivo, em caso de acidente por esse tipo de vacina, o paciente deve receber esquema profilático completo (soro + vacina).
7. Em caso de acidente por vacina antirrábica animal de vírus inativado, não há recomendação de esquema profilático da raiva humana.
8. Não se indica o uso de soro antirrábico para os pacientes considerados imunizados por esquema profilático anterior, exceto nos casos de pacientes imunodeprimidos ou em caso de dúvidas sobre o tratamento anterior.
9. Nos casos de pacientes imunodeprimidos, usar, obrigatoriamente, o esquema de sorovacinação, independentemente do tipo de acidente e mesmo se o paciente tiver histórico de esquema profilático anterior. *Checar se existe indicação na literatura.*

10. Nos casos em que se conhece só tardiamente a necessidade do uso do soro antirrábico, ou quando não há soro disponível no momento, aplicar a dose de soro recomendada antes da aplicação da 3ª dose da vacina de cultivo celular. Após esse prazo, o soro não é mais necessário.
11. Não se deve consumir produtos de origem animal (carne, leite) suspeitos de raiva. Se ocorrer, não há indicação de esquema profilático para raiva humana. Não há relatos de caso de raiva humana transmitida por essa via.

Sobre o ferimento

1. Lavar imediatamente o ferimento com água corrente, sabão ou outro detergente. A seguir, devem ser utilizados antissépticos que inativem o vírus da raiva (polivinilpirrolidona-iodo, por exemplo, povidine ou digluconato de clorexidina ou álcool-iodado). Essas substâncias deverão ser utilizadas uma única vez, na primeira consulta. Posteriormente, lavar a região com solução fisiológica.
2. Havendo contaminação da mucosa com saliva, outras secreções ou tecidos internos de animal suspeito de ter raiva, seguir o esquema profilático indicado para lambertura da mucosa. A mucosa ocular deve ser lavada com solução fisiológica ou água corrente.
3. O contato indireto é aquele que ocorre por meio de objetos ou utensílios contaminados com secreções de animais suspeitos. Nesses casos, indica-se apenas lavar bem o local com água corrente e sabão.
4. Em casos de lambertura da pele íntegra por animal suspeito, recomenda-se lavar o local com água e sabão.
5. *Não se recomenda a sutura do(s) ferimento(s).* Quando for absolutamente necessário, aproximar as bordas com pontos isolados. Havendo necessidade de aproximar as bordas, o soro antirrábico, se indicado, deverá ser infiltrado *1 hora antes da sutura.*


6. Proceder à profilaxia do tétano segundo o esquema preconizado (caso o paciente não seja vacinado ou esteja com o esquema vacinal incompleto) e usar antibióticos nos casos indicados, após avaliação médica.

Sobre o animal

1. O período de observação de 10 (dez) dias *é restrito* aos cães, gatos e *ferret* (furão).
2. Considera-se suspeito todo cão, gato e *ferret* (furão) que apresentar mudança brusca de comportamento e/ou sinais e sintomas compatíveis com a raiva, tais como salivação abundante, dificuldade para engolir, mudança nos hábitos alimentares e paralisia.
3. Sempre que possível, o animal agressor – cão, gato e *ferret* (furão) – deverá ser observado. Se durante o período de observação o animal morrer ou desenvolver sintomatologia compatível com a raiva, amostras do seu sistema nervoso central deverão ser enviadas para o laboratório de diagnóstico.
4. A agressão por outros animais domésticos (bovinos, ovinos, caprinos, equídeos e suínos) deverá ser avaliada e, se necessário, é recomendado o esquema profilático, lembrando que não se indica a observação desses animais com o objetivo de definir a conduta a ser tomada quanto ao ser humano. Se o animal morrer, sempre que possível, deve-se coletar amostra de tecido do sistema nervoso central e enviar ao laboratório de diagnóstico.
5. Cuidados deverão ser observados no manuseio e coleta de material biológico de animais, para evitar acidentes. Utilizar equipamentos de proteção individual, tais como máscara, óculos, luva e macacão.
6. Está indicada a profilaxia da raiva humana, sistematicamente, para todos os casos de agressão por animais silvestres, mesmo quando domiciliados e domesticados.
7. Não é indicada a profilaxia da raiva humana nas agressões causadas pelos seguintes roedores e lagomorfos (urbanos ou de criação):

- a) ratazana de esgoto (*Rattus norvegicus*);
 - b) rato de telhado (*Rattus rattus*);
 - c) camundongo (*Mus musculus*);
 - d) cobaia ou porquinho-da-índia (*Cavea porcellus*);
 - e) hamster (*Mesocricetus auratus*); e
 - f) coelho (*Oryetolagus cuniculus*).
8. Nas agressões por morcegos, deve-se proceder à sorovacinação, independentemente do tipo de morcego agressor, do tempo decorrido e da gravidade da lesão. Em caso de reexposição, seguir as orientações específicas, conforme cada caso.

Importante: a imunofluorescência para raiva é um exame importante, de alta sensibilidade e especificidade. Em caso de agressão em que o cão ou gato tenha evoluído para morte por causa natural e o diagnóstico laboratorial do animal agressor for negativo pela técnica de imunofluorescência, o esquema profilático da raiva humana do paciente, a critério médico, pode ser suspenso, aguardando-se o resultado da prova biológica. Essa regra não se aplica a agressões por outras espécies animais.



Coleta de Amostras de Tecidos de Origem Humana e Animal para Exames Viroológicos, Sorológicos e Anatomopatológicos

Diagnóstico laboratorial em humano

O diagnóstico de raiva deve ser considerado em pacientes que apresentam encefalopatia de causa desconhecida. O diagnóstico laboratorial *in vivo* dos casos de raiva humana pode ser realizado pelo método de imunofluorescência direta – IFD, aplicado em amostras de saliva (esfregão), impressão de córnea (Cornea-test) ou raspado de mucosa lingual, e isolamento viral em camundongo – IVC ou cultivo celular – IVCC de amostra de saliva.

A sensibilidade dessas provas é limitada quando aplicada *in vivo* e, sendo negativas, não se pode excluir a possibilidade de infecção pelo vírus da raiva. Atualmente, os testes moleculares fornecem importante contribuição para o diagnóstico *in vivo*, por meio da transcrição reversa da reação em cadeia da polimerase – RT-PCR de saliva e da biópsia de pele da base do folículo piloso, da região da nuca, seguida de sequenciamento genético.

A pesquisa de anticorpos em soro e liquor de pacientes suspeitos, que não receberam esquema profilático (soro e/ou vacina), também deve ser utilizada para diagnóstico *in vivo*. Evidentemente, a sensibilidade dos testes depende da qualidade da amostra e do momento em que foi coletada.

No caso de óbito do paciente, a necropsia é indispensável para a confirmação diagnóstica. Diferentes fragmentos do sistema nervoso central deverão ser encaminhados ao laboratório, conservados, preferencialmente, sob refrigeração, ou em glicerina misturada em partes iguais com salina tamponada. Não utilizar formol como conservante, uma vez que é inativante viral.

A exumação do cadáver não deve ser descartada, nos casos de suspeita tardia.

Nos casos de recebimento de fragmentos do sistema nervoso central – SNC, os testes preconizados pela Organização Mundial da Saúde – OMS são a imunofluorescência direta e o isolamento viral em camundongos ou cultivo celular, tornando-se obrigatória a identificação da fonte de infecção de todos os casos de raiva humana por meio da tipificação antigênica, com o painel de anticorpos monoclonais cedido pelo CDC/Atlanta, a tipificação genética, pela RT-PCR, e sequenciamento genético.

Quadro 6 – Técnica laboratorial e material biológico

Técnica Laboratorial	Tecido
Imunofluorescência direta	Decalque de córnea Saliva
Isolamento viral (camundongos ou cultivo celular)	Saliva Folículo piloso
RT-PCR	Saliva Folículo piloso LCR*
Soroneutralização	Soro LCR*

*LCR – líquido cefalorraquidiano

Diagnóstico laboratorial em animal

O diagnóstico da raiva animal é necessário para o conhecimento do risco da doença em uma região e para a adoção de medidas específicas de controle, na dependência da espécie animal. Devem ser encaminhados fragmentos do sistema nervoso central, em condições adequadas e, em se tratando de equídeos, deve ser garantida a remessa de medula e tronco encefálico. Nos casos de impossibilidade de coleta dos fragmentos de SNC, encaminhar a cabeça ou o animal inteiro, se este for de pequeno porte (apenas no caso de laboratórios que tenham sala de necropsia).

É importante, em cães e carnívoros silvestres, a realização do diagnóstico diferencial da raiva e da cinomose. Entre bovinos, é necessário estabelecer um sistema de vigilância epidemiológica da encefalopatia espongiforme bovina – EEB, pois este possibilita que as amostras negativas para raiva, em especial o tronco encefálico, sejam encaminhadas para os laboratórios credenciados pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento.

À semelhança do que ocorre com a espécie bovina, um diagnóstico negativo para raiva em equinos que apresentaram sintomas de encefalite, de igual forma, exige o direcionamento das amostras para o diagnóstico diferencial da encefalomielite equina tipo leste, oeste e venezuelana e, mais recentemente, para a febre do Nilo Ocidental.

O necropsista, do próprio laboratório ou do município solicitante, deverá ser imunizado e devidamente treinado para a perfeita coleta do sistema nervoso central, ou de seus fragmentos. Para enviar as amostras, deverá embalar corretamente o material, a fim de que este chegue ao laboratório em condições de ser processado e não apresente, durante o transporte, risco às pessoas.

Quadro 7 - Espécie animal e fragmento de eleição do SNC a ser coletado para diagnóstico laboratorial da raiva

Espécie Animal	Parte(s) do SNC a ser(em) coletada(s) (preferencialmente)
Humana	Cérebro, cerebelo e medula
Canina/felina	Corno de Amon, cérebro e medula
Bovino	Cerebelo, tronco encefálico e medula
Equídeos (cavalo, jumento, burro)	Tronco encefálico e medula
Ovino, caprino e suíno	Cerebelo, tronco encefálico e medula
Animais silvestres	Quando possível, enviar animal inteiro, para identificação da espécie. Se não, cérebro, cerebelo e medula

Acondicionamento, conservação e transporte

A amostra deve ser encaminhada ao laboratório em condições de refrigeração, se a previsão de chegada for de até 24 horas. Colocar o material em um frasco com tampa de rosca, de boca larga e de capacidade maior do que o tamanho da amostra (não é recomendado o uso de frascos de vidro), ou em sacos plásticos duplos vedados. O recipiente deve ser hermeticamente fechado, de maneira a não haver vazamento de fluidos e contaminação dos manipuladores. O frasco deve ser identificado de maneira clara e visível e colocado em isopor com gelo suficiente para manter a amostra refrigerada durante o transporte.

Nos casos em que a previsão de envio situar-se entre 24 e 48 horas, congelar e embalar a amostra da forma já relatada.

Em regiões onde houver dificuldades para manter as amostras sob refrigeração ou congeladas, colocá-las em uma mistura de glicerina a 50% com salina tamponada, observando-se os procedimentos já citados em relação ao vazamento e à vedação do frasco.

Na embalagem externa deve constar o nome do laboratório de destino, com endereço completo, bem como o nome do órgão remetente e seu endereço.

A amostra deve ser acompanhada de uma ficha de remessa com os dados epidemiológicos.

Observações:

- Para que o resultado laboratorial permita a rápida adoção de ações de controle, as amostras coletadas de animais suspeitos devem ser rapidamente encaminhadas ao laboratório de diagnóstico.
- Todo indivíduo que executa, ou auxilia, necropsias de animais com suspeita de raiva deve utilizar os equipamentos de proteção individual adequados e submeter-se ao esquema vacinal pré-exposição. Deve, também, ter seu soro dosado para anticorpos antirrábicos a cada 6 meses, como forma de verificar a manutenção do título protetor.

- Como a raiva acomete todas as espécies de mamíferos, recomenda-se que todo e qualquer animal suspeito de estar infectado com o vírus da raiva seja encaminhado para diagnóstico laboratorial.
- Ressalta-se o crescente número de morcegos positivos para a raiva e os inúmeros acidentes que vêm causando aos humanos. Morcegos e outros animais silvestres pequenos devem ser encaminhados inteiros, refrigerados ou congelados, para a identificação da espécie.
- Os procedimentos de biossegurança devem ser seguidos, rigorosamente, tanto no trato com os animais suspeitos quanto com os pacientes.

Avaliação sorológica para raiva

Soroneutralização é a técnica utilizada para a determinação de anticorpos neutralizantes em amostras de soro coletadas 10 dias após a última dose de vacina, ou a qualquer momento, em indivíduos previamente imunizados e expostos ao risco de contraírem a raiva.

A OMS considera que um título igual ou superior a 0,5UI/ml representa resposta imunitária satisfatória para proteger da exposição ao vírus da raiva e responder a novos estímulos por meio da vacinação. Todos os indivíduos pertencentes aos grupos de risco, e que mantêm contato permanente com o vírus da raiva, deverão ser avaliados a cada seis meses. Uma dose de reforço vacinal deverá ser administrada sempre que o título estiver abaixo de 0,5UI/ml.

Material a ser enviado:

- coletar, no mínimo, 5ml de sangue;
- enviar o soro já separado (mínimo de 2ml), que deve permanecer refrigerado até o encaminhamento ao laboratório; e
- fechar hermeticamente os frascos contendo soro e identificá-los com o nome completo do paciente.



Referências

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

ANDRADE, J. **Avaliação da resposta humoral a quatro esquemas de vacinação anti-rábica pré-exposição**. 1997. 139 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 1997.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Active and passive immunization. In: PETER, G. (Ed.). 1997 **Red book**: report of the Committee on Infectious Disease. 24th ed. Elk Grove Village, 1997. 764 p.

BAER, G. M. et al. Human rabies transmitted by corneal transplant. **Archives of Neurology**, Chicago, v. 39, p. 103-107, 1982.

BARTH, R.; FRANKE, V. Purified chick-embryo cell vaccine for humans. In: MESLIN, F.-X.; KAPLAN, M. M.; KOPROWSKI, H. 4th ed. **Laboratory techniques in rabies**. Geneva: WHO, 1996. 476 p.

BENJAVONGKULCHAI, M. et al. An immunogenicity and efficacy study of purified chick embryo cell culture rabies vaccine manufactured in Japan. **Vaccine**, Kidlington, v. 15, p. 1816-1819, 1997.

BLANCOU, J.; MESLIN, F.-X. Modified live-virus rabies vaccines for oral immunization of carnivores. In: MESLIN, F.-X.; KAPLAN, M. M.; KOPROWSKI, H. **Laboratory techniques in rabies**. 4th ed. Geneva: WHO, 1996. 476 p.

BRIGGS, D. J. et al. Antibody responses of patients after postexposure rabies vaccination with small intradermal doses of purified chick embryo cell vaccine or purified Vero cell rabies vaccine. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneva, v. 78, p. 693-698, 2000.

BUCARETCHI, F. et al. 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. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 36, p. 451-457, 1994.

CABRERA, J.; GRIFFIN, D. F.; JOHNSON, D. F. Unusual features of the Guillain-Barré syndrome after rabies vaccine prepared in suckling mouse brain. **Journal of the Neurological Sciences**, Amsterdam, v. 81, p. 239-245, 1987.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Human-to-human transmission of rabies via corneal transplant: France. **MMWR**, Atlanta, v. 29, p. 25-26, 1980.

_____. Human-to-human transmission of rabies via corneal transplant: Thailand. **MMWR**, Atlanta, v. 30, p. 473-474, 1981.

_____. Human rabies: Montana and Washington, 1997. **MMWR**, Atlanta, v. 46, p. 770-774, 1997.

_____. Human rabies: Texas and New Jersey, 1997. **MMWR**, Atlanta, v. 47, p. 1-5, 1998.

_____. Human rabies prevention: United States, 1999: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). **MMWR**, Atlanta, v. 48, n. RR-1, 1999.

CENTRO NACIONAL DE EPIDEMIOLOGIA (Brasil). Coordenação de Controle de Zoonoses e Animais Peçonhentos. **Programa Nacional de Profilaxia da Raiva 1980-2000**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2002.

_____. **Programa Nacional de Profilaxia da Raiva 1991-1998**. Brasília, DF: Fundação Nacional de Saúde, 2002.

CENTRO NACIONAL DE EPIDEMIOLOGIA (Brasil). Coordenação de Controle de Zoonoses e Animais Peçonhentos. Programa Nacional de Profilaxia da Raiva. **Norma técnica de tratamento profilático anti-rábico humano**. Brasília, DF: Fundação Nacional de Saúde, 1994.

CHUTIVONGSE, S. et al. Postexposure prophylaxis for rabies with antiserum and intradermal vaccination. **Lancet**, London, v. 335, p. 896-898, 1990.

_____. Postexposure rabies vaccination during pregnancy: effect on 202 women and their infants. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 20, p. 818-820, 1995.

CUPO, P. et al. Reações de hipersensibilidade imediatas após uso intravenoso de soros antivenenos: valor prognóstico dos testes de sensibilidade intradérmicos. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 33, p. 115-122, 1991.

_____. Equine antirabies serum treatment during an epizootic outbreak in the city of Ribeirão Preto, Brazil. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 92, p. 349, 1998.

_____. Proposal of abolition of the skin sensitivity test before equine rabies immune globulin application. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 43, p. 51-53, 2001.

DEBBIE, J. G.; TRIMARCHI, C. V. Prophylaxis for suspected exposure to bat rabies (commentary). **Lancet**, London, v. 350, p. 1790-1791, 1997.

DIAZ, A. M. Suckling-mouse brain vaccine. In: MESLIN, F.-X.; KAPLAN, M. M.; KOPROWSKI, H. **Laboratory techniques in rabies**. 4th ed. Geneva: WHO, 1996. 476 p.

DREESEN, D. W. A global review of rabies vaccines for human use. **Vaccine**, Kidlington, v. 15, S2-6, 1997. Suplemento.

FEKADU, M. et al. Possible human-to-human transmission of rabies in Ethiopia. **Ethiopian Medical Journal**, Addis Ababa, v. 34, p. 123-127, 1996.

FESCHAREK, R. What can be learned from a decade of worldwide postmarketing surveillance. In: INTERNATIONAL RABIES MEETING, 1997, Paris. **Abstracts...** [S.l.: s.n., 1997?]. p. 6.07. Institute Pasteur, Paris, March 13-14, 1997.

FITZGERALD, E. A.; RASTOGI, S. C. A collaborative study to establish an international standard rabies immunoglobulin of human origin. **Journal of Biological Standardization**, London, v. 13, p. 327-333, 1985.

FOURNIER, P.; SIKES, R. K. Production of human rabies immunoglobulin. In: MESLIN, F.-X.; KAPLAN, M. M.; KOPROWSKI, H. **Laboratory techniques in rabies**. 4th ed. Geneva: WHO, 1996. 476 p.

FU, F. Z. Rabies and rabies research: past, present and future. **Vaccine**, Kidlington, v. 15, S20-24, 1997. Suplemento.

FUENZALIDA, E.; PALÁCIOS, R. Un método mejorado en la preparación de la vacuna antirábica. **Boletín del Instituto de Bacteriología de Chile**, Santiago, v.8, p.3-10, 1955.

GLÜCK, R. Purified duck-embryo vaccine for humans. In: MESLIN, F.-X.; KAPLAN, M. M.; KOPROWSKI, H. **Laboratory techniques in rabies**. 4th ed. Geneva: WHO, 1996. 476 p.

GODE, G. R.; BHIDE, N. K. Two rabies deaths after corneal grafts from one donor. **Lancet**, London, v. 2, p. 791, 1988.

HABEL, K.; KOPROWSKI, H. Laboratory data supporting the clinical trial of antirabies serum in persons bitten by a rabid wolf. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneva, v. 13, p. 773-779, 1955.

HELD, R. J.; ADAROS, L. H. Neurological disease in man following administration of suckling-mouse antirabies vaccine. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneva, v. 46, p. 321-327, 1972.

HELMICK, C. G.; TAUXE, R. V.; VERNON, A. A. Is there a risk to contacts of patients with rabies? **Reviews of Infectious Diseases**, Chicago, v. 9, p. 511-518, 1987.

HONG, H. A. et al. Methods for purification of equine rabies immunoglobulin: effects on yield and biological activity. **Biologicals**, London, v. 22, p. 1-6, 1994.

HOUFE, S. A. et al. Human-to-human transmission of rabies virus by corneal transplant. **New England Journal of Medicine**, Waltham, v. 300, p. 603-604, 1979.

INSTITUTO PASTEUR (SP). **Profilaxia da raiva humana**: manual técnico. 2. ed. São Paulo, 2000.

JADAVI, M. A. et al. Transmission of rabies by corneal graft. **Cornea**, New York, v. 15, p. 431-433, 1996.

JOHN, T. J. An ethical dilemma in rabies immunization. **Vaccine**, Kidlington, v. 15, S12-5, 1997. Suplemento.

KHAWPLOD, P. et al. Immunogenicity of purified duck embryo rabies vaccine (Lyssavac-N) with use of the WHO-approved intradermal postexposure regimen. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 20, p. 646-651, 1995.

KITALA, P. M. et al. Comparison of immune responses to purified Vero cell and human diploid cell rabies vaccines by using two different antibody titration methods. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, DC, v. 28, p. 1847-1850, 1990.

LANG, J. et al. Immunogenicity and safety of a new chromatographically purified Vero-cell rabies vaccine (CPRV): a randomized, double-blind trial with purified Vero-cell rabies vaccine (PVRV). **Biologicals**, London, v. 26, p. 299-308, 1998.

LANG, J.; PLOTKIN, S. Rabies risk and immunoprophylaxis in children. **Advances in Pediatric Infectious Diseases**, Chicago, v. 13, p. 219-253, 1998.

LONTAI, I. Te current state of rabies prevention in Europe. **Vaccine**, Kidlington, v. 15, p. S16-9, 1997. Suplemento.

LUEKRAJANG, T.; WANGSAI, J.; PHANUPHAK, P. Production of antirabies serum of equine origin. In: MESLIN, F.-X.; KAPLAN, M. M.; KOPROWSKI, H. **Laboratory techniques in rabies**. 4th ed. Geneva: WHO, 1996. 476 p.

MACKENZIE, J. S. Emerging viral diseases: an Australian perspective. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 5, p. 1-8, 1999.

MONTAGNON, B.; FANGET, B. Purified Vero cell vaccine for humans. In: MESLIN, F.-X.; KAPLAN, M. M.; KOPROWSKI, H. **Laboratory techniques in rabies**. 4th ed. Geneva: WHO, 1996. 476 p.

MORTIERE, M. D.; FALCONE, A. L. An acute neurologic syndrome temporally associated with postexposure treatment of rabies. **Pediatrics** (Springfield), Elk Grove Village, v. 100, p. 720-721, 1997.

NICHOLSON, K. G. Cell-culture vaccines for human use: general considerations. In: MESLIN, F.-X.; KAPLAN, M. M.; KOPROWSKI, H. **Laboratory techniques in rabies**. 4th ed. Geneva: WHO, 1996. p. 272-279.

NICHOLSON, K. G. et al. Pré-exposure studies with purified chick embryo cell culture vaccine and human diploid cell vaccine: serological and clinical responses in man. **Vaccine**, Kidlington, v. 5, p. 208-210, 1987.

PEREIRA, O. A. C. et al. Anti-rabies revaccination in humans. **Revista de Microbiologia**, São Paulo, v. 2, n. 2, p. 83-86, 1971.

PLOTKIN, S. A.; RUPPRECHT, C. E.; KOPROWSKI, H. Rabies vaccine. In: PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. A. (Ed.). **Vaccines**. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1999.

QUIMBAO, B. P. et al. Immunogenicity and effectiveness of post-exposure rabies prophylaxis with a new chromatographically purified Vero-cell rabies vaccine (CPRV): a two-stage randomized clinical trial in the Philippines. **Acta Tropica**, Basel, v. 75, p. 39-52, 2000.

SMITH, J. S. et al. Unexplained rabies in three immigrants in the United States. **New England Journal of Medicine**, Waltham, v. 324, p. 205-211, 1991.

TANTAWICHIEEN, T. et al. Value of skin testing for predicting reactions to equine immune globulin. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 21, p. 660-662, 1995.

THONGCHAROEN, P.; CHANTAPONG, W. Possible factors influencing unsuccessful protection of post-exposure prophylaxis for rabies by human diploid cells vaccine. **Journal of the Medical Association of Thailand**, Bangkok, v. 68, p. 386-387, 1985.

TORDO, N. Characteristics and molecular biology of the rabies virus. In: MESLIN, F.-X.; KAPLAN, M. M.; KOPROWSKI, H. **Laboratory techniques in rabies**. 4th ed. Geneva: WHO, 1996. p. 476.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Expert Committee on Rabies, 8th report**. Geneva, 1992. (WHO technical report series, n. 824).

_____. Two rabies cases following corneal transplantation. **Weekly Epidemiological Record**, Geneva, v. 69, p. 330, 1994a.

_____. **World Survey of Rabies no 30, for the year 1994**. Geneva, 1994b.

_____. **Report of a WHO consultation on intradermal application of human rabies vaccines**. Geneva, 1995.

_____. **Recommendations on rabies post-exposure treatment and the correct technique of intradermal immunization against rabies**. Geneva, 1997.

_____. **World Survey of Rabies no 34, for the year 1998**. Geneva, 2000.

WIKTOR, T. J.; PLOTKIN, S. A.; GRELLA, D. W. Human cell culture rabies vaccine. **JAMA**, Chicago, v. 224, p. 1170-1171, 1973.

WILDE, H. Postexposure rabies treatment: view from southeast Asia 1997. INTERNATIONAL RABIES MEETING, 1997, Paris. **Abstrats...** [S.l.: s.n., 1997a]. p. 6.01. Institut Pasteur, Paris, p. 6.01, Mar. 1997

_____. Rabies, 1996. **International Journal of Infectious Diseases**, Hamilton, v. 1, p. 135-142, 1997b.

WILDE, H.; CHUTIVONGSE, S. Equine rabies immunoglobulin: a product with an undeserved poor reputation. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Mclean, v. 42, p. 175-178, 1990.

WILDE, H. et al. Heterologus antisera and antivenins are essential biologicals: perspectives on a worldwide crises. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 125, p. 233-236, 1996.

Anexo

(FICHA DE ATENDIMENTO ANTIRRÁBICO HUMANO – Sinan)

República Federativa do Brasil
Ministério da Saúde

SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO
FICHA DE INVESTIGAÇÃO

SINAN
ATENDIMENTO ANTI-RÁBICO HUMANOS

Nº

Dados Gerais	1 Tipo de Notificação 2 - Individual	2 - Individual		3 Data da Notificação
	2 Agravado/doença ATENDIMENTO ANTI-RÁBICO HUMANO	Código (CID10) W 64	3 Data da Notificação	
	4 UF	5 Município de Notificação	Código (IBGE)	
Notificação Individual	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)	Código	7 Data do Atendimento	
	8 Nome do Paciente	9 Data de Nascimento		
	10 (ou) Idade 1 - Hora 2 - Dia 3 - Mês 4 - Ano	11 Sexo M - Masculino F - Feminino 1 - Ignorado	12 Gestante 1-1º Trimestre 2-2º Trimestre 3-3º Trimestre 4- Idade gestacional ignorada 5-Não 6- Não se aplica 9- Ignorado	13 Raça/Cor 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9- Ignorado
14 Escolaridade 0-Analfabeto 1-1ª a 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau) 2-4ª série completa do EF (antigo primário ou 1º grau) 3-5ª a 8ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º grau) 4-Ensino fundamental completo (antigo ginásio ou 1º grau) 5-Ensino médio incompleto (antigo colegial ou 2º grau) 6-Ensino médio completo (antigo colegial ou 2º grau) 7-Educação superior incompleta 8-Educação superior completa 9-Ignorado 10- Não se aplica	15 Número do Cartão SUS	16 Nome da mãe		
Dados de Residência	17 UF	18 Município de Residência	Código (IBGE)	19 Distrito
	20 Bairro	21 Logradouro (rua, avenida,...)		Código
	22 Número	23 Complemento (apto., casa, ...)		24 Geo campo 1
	25 Geo campo 2	26 Ponto de Referência		27 CEP
	28 (DDD) Telefone	29 Zona 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado	30 País (se residente fora do Brasil)	
Dados Complementares do Caso				
Antecedentes Epidemiológicos	31 Ocupação			
	32 Tipo de Exposição ao Vírus Rábico 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado <input type="checkbox"/> Contato Indireto <input type="checkbox"/> Arranhadura <input type="checkbox"/> Lamedura <input type="checkbox"/> Mordedura <input type="checkbox"/> Outro			
	33 Localização 1 - Sim 2 - Não 3 - Desconhecida <input type="checkbox"/> Mucosa <input type="checkbox"/> Cabeça/Pescoço <input type="checkbox"/> Mãos/Pés <input type="checkbox"/> Tronco <input type="checkbox"/> Membros Superiores <input type="checkbox"/> Membros Inferiores			
	34 Ferimento 1 - Único 2 - Múltiplo 3 - Sem ferimento 9 - Ignorado		35 Tipo de Ferimento 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado <input type="checkbox"/> Profundo <input type="checkbox"/> Superficial <input type="checkbox"/> Dilacerante	
	36 Data da Exposição		37 Tem Antecedentes de Tratamento Anti-Rábico ? 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado <input type="checkbox"/> Pré-Exposição <input type="checkbox"/> Pós-Exposição	
	38 Se Houve, quando foi concluído? 1 - Até 90 dias 2 - Após 90 dias		39 N° de Doses Aplicadas	
	40 Espécie do Animal Agressor 1 - Canina 2 - Felina 3 - Quiróptera (Morcego) 4 - Primata (Macaco) 5 - Raposa 6 - Herbívoro doméstico (especificar) 7 - Outra		41 Condição do Animal para Fins de Conduta do Tratamento 1 - Sadio 2 - Suspeito 3 - Raivoso 4 - Morto/ Desaparecido	
42 Animal Passível de Observação ? (Somente para Cão ou Gato) 1 - Sim 2 - Não				
Tratamento Atual	43 Tratamento Indicado 1 - Pré Exposição 2 - Dispensa de Tratamento 3 - Observação do animal (se cão ou gato) 4 - Observação + Vacina 5 - Vacina 6 - Soro + Vacina 7 - Esquema de Reexposição			
	44 Vacina Laboratório Produtor Vacina 1 - Instituto Butantan 2 - Instituto Vital Brasil 3 - Aventis Pasteur 4 - Outro Especificar			
	45 Número do Lote		46 Data do Vencimento	

Atendimento Anti-Rábico Humano Sinan Net SVS 27/09/2005

(continua)

ISBN 978-85-334-1785-4



9 788533 417854

Disque Saúde
0800.61.1997

Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde
www.saude.gov.br/bvs

Secretaria de Vigilância em Saúde
www.saude.gov.br/svs



Secretaria de
Vigilância em Saúde

Ministério da
Saúde

G O V E R N O F E D E R A L
BRASIL
PAÍS RICO É PAÍS SEM POBREZA