



PROFILAXIA DA RAIVA HUMANA

WAGNER AUGUSTO DA COSTA
INSTITUTO PASTEUR
SECRETARIA DE SAÚDE DE SÃO PAULO

DIA MUNDIAL DA RAIVA 2017

PROFILAXIA DA RAIVA HUMANA

NORMAS TÉCNICAS DE PROFILAXIA DA RAIVA HUMANA

ALTERAÇÕES NA PROFILAXIA PÓS-EXPOSIÇÃO

- Redução do número de doses de vacina: 5 para 4 doses
- Introdução da via intradérmica



Vaccine

Volume 27, Issue 51, 27 November 2009, Pages 7141–7148

Rabies in the 21st Century - A Global Challenge



7407||

Evidence for a 4-dose vaccine schedule for human rabies post-exposure prophylaxis in previously non-vaccinated individuals

Charles E. Rupprecht^a,  , Deborah Briggs^b, Catherine M. Brown^c, Richard Franka^a, Samuel L. Katz^d, Harry D. Kerr^e, Susan Lett^c, Robin Levis^f, Martin I. Meltzer^g, William Schaffner^h, Paul R. Cieslakⁱ

^a National Center for Zoonotic, Vector-Borne and Enteric Diseases, 1600 Clifton Road, N.E., MS G33, Atlanta, GA 30333, United States

^b Kansas State University, United States

^c Massachusetts Department of Public Health, Jamaica Plain, MA, United States

^d Duke University Medical Center, Durham, NC, United States

^e American College of Emergency Physicians, Dallas, TX, United States

^f Food and Drug Administration, Washington, DC, United States

^g National Center for Preparedness, Detection, and Control of Infectious Diseases, CDC, United States

^h Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN, United States

ⁱ Oregon Department of Public Health, Corvallis, OR, United States

Received 29 August 2009, Accepted 3 September 2009, Available online 17 November 2009

 10.1016/j.vaccine.2009.11.001

Evidence for a 4-dose vaccine schedule for human rabies post-exposure prophylaxis in previously non-vaccinated individuals

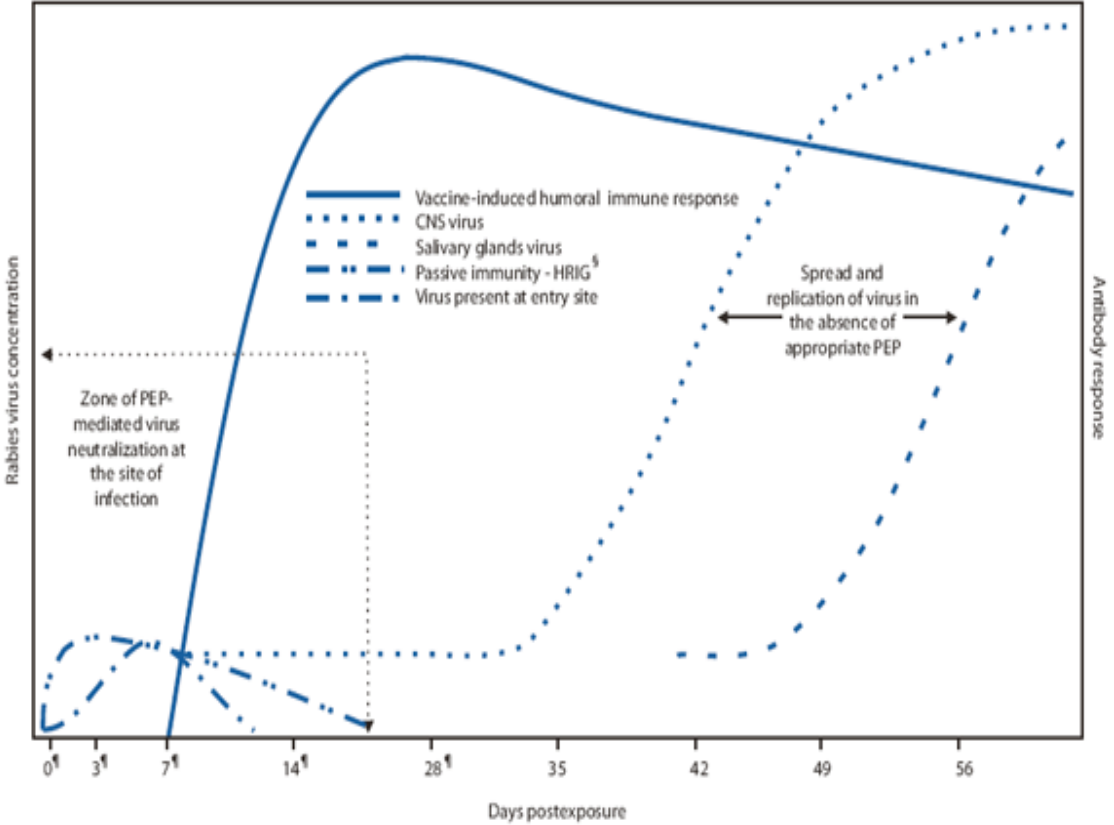
- Introdução

Não foi realizada nenhuma pesquisa randomizada, controlada com placebo, de profilaxia pós-exposição (PPE) e sim uma revisão (extensa) da literatura

Redução dos estoques de vacina antirrábica nos EUA

Com o desenvolvimento de vacinas mais potentes houve redução do número de doses para profilaxia

FIGURE 1. Schematic of dynamics of rabies virus pathogenesis* in the presence and absence of postexposure prophylaxis (PEP)--mediated immune responses†




* Rabies can progress through five stages: incubation period (5 days to >2 years: U.S. median ~35 days), prodrome state (0--10 days), acute neurologic period (2--7 days), coma (5--14 days), and death.

† Once in tissues at the entry site, rabies virus can be neutralized by passively administered rabies immune globulin (RIG). Active immunization (vaccine) stimulates the host immune system, and, as a result, virus-neutralizing antibodies (VNA) are produced approximately 7--10 days after initiation of vaccination. By approximately day 14--28 (after administration of 4 vaccine doses), VNAs peak. In the absence of early and adequate PEP, virus enters host neurons, spreads to the central nervous system (CNS), and causes disease, with inevitably fatal consequence.

Evidence for a 4-dose vaccine schedule for human rabies post-exposure prophylaxis in previously non-vaccinated individuals

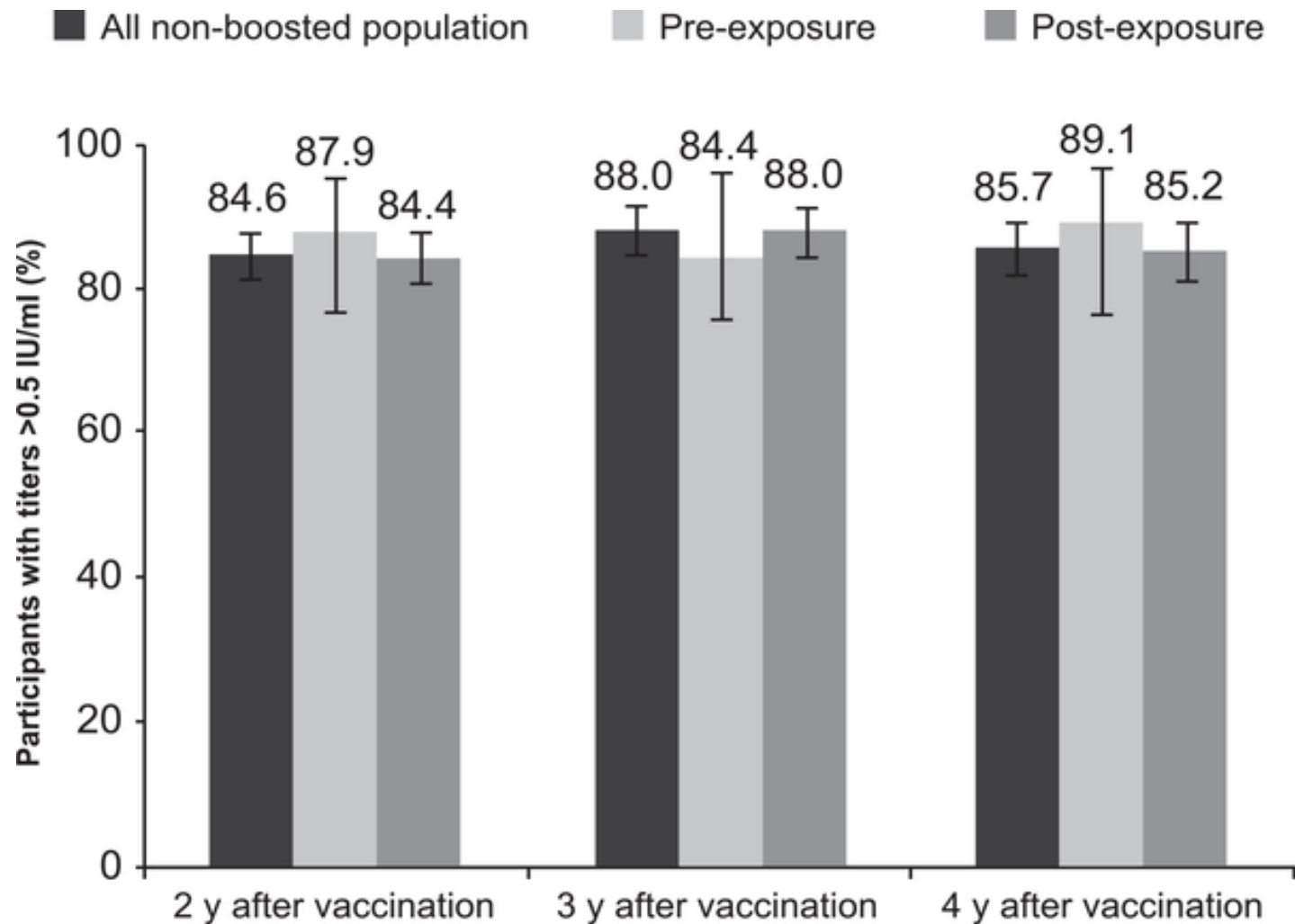
- Longevidade dos títulos de anticorpo
Comparação de grupos que receberam pré-exposição (3 doses) e pós exposição (5 doses). Persistência de títulos semelhantes por anos. Vários trabalhos.

Persistence of Rabies Virus-Neutralizing Antibodies after Vaccination of Rural Population following Vampire Bat Rabies Outbreak in Brazil

Rita Medeiros, Viviane Jusot, Guy Houillon, Anvar Rasuli, Luzia Martorelli, Ana Paula Kataoka, Mohamed Ben Mechlia, Anne-Sophie Le Guern, Liliam Rodrigues, Rhomero Assef, Alvino Maestri, Reynaldo Lima †, Yolande Rotivel †, Valérie Bosch-Castells, Noël Tordo 

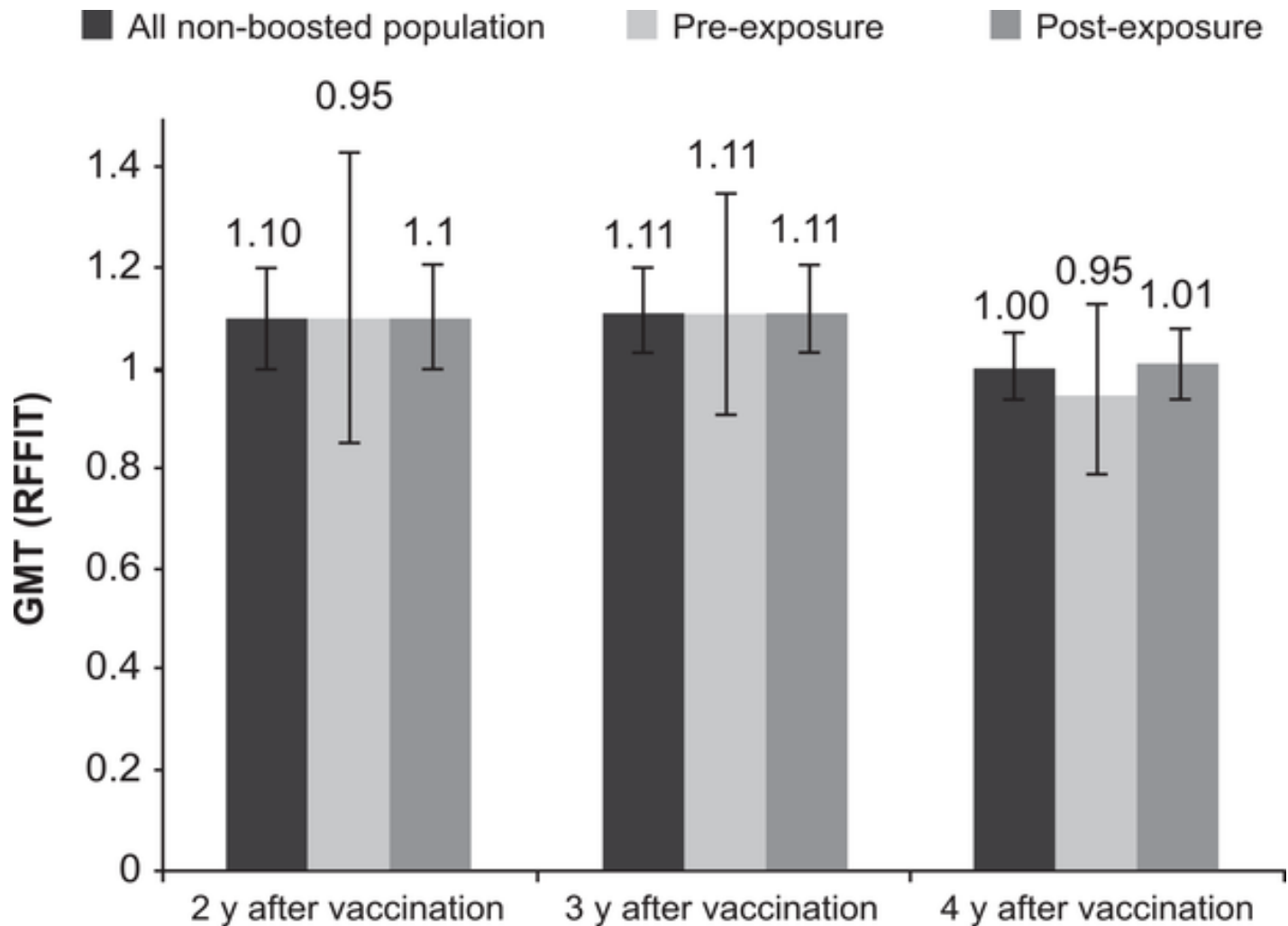
Published: September 21, 2016 • <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0004920>

Fig 5. Seroconversion rates (RFFIT titer ≥ 0.5 IU/mL) of all non-boostered participants, and the non-boostered participants receiving PEP or PrEP vaccination in 2005.



Medeiros R, Jusot V, Houillon G, Rasuli A, Martorelli L, et al. (2016) Persistence of Rabies Virus-Neutralizing Antibodies after Vaccination of Rural Population following Vampire Bat Rabies Outbreak in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis* 10(9): e0004920. doi:10.1371/journal.pntd.0004920
<http://journals.plos.org/plosntds/article?id=info:doi/10.1371/journal.pntd.0004920>

Fig 6. GMT (RFFIT) of all non-boosted participants, and the non-boosted participants receiving PEP or PrEP vaccination in 2005.



Medeiros R, Jusot V, Houillon G, Rasuli A, Martorelli L, et al. (2016) Persistence of Rabies Virus-Neutralizing Antibodies after Vaccination of Rural Population following Vampire Bat Rabies Outbreak in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis* 10(9): e0004920. doi:10.1371/journal.pntd.0004920
<http://journals.plos.org/plosntds/article?id=info:doi/10.1371/journal.pntd.0004920>

Evidence for a 4-dose vaccine schedule for human rabies post-exposure prophylaxis in previously non-vaccinated individuals

- Estudos com animais silvestres, roedores, cachorros, primatas não humanos, etc.

Conclusão: Experimentos, incluindo casos extremos que mimetizam exposições severas em humanos, demonstram que o aspecto mais importante da profilaxia pós-exposição, responsável pela sobrevivência do animal, é a RÁPIDA INFILTRAÇÃO DE SAR/IGHAR e INÍCIO IMEDIATO DA VACINAÇÃO, mais que o número absoluto de doses ou esquema adotado.

Evidence for a 4-dose vaccine schedule for human rabies post-exposure prophylaxis in previously non-vaccinated individuals

- Falhas na profilaxia da raiva humana

Erros

Demora para iniciar a profilaxia

Não infiltração das lesões com IGHR/SAR

- Falhas “verdadeiras” são raras

**Rabies Postexposure Prophylaxis in Routine Practice in
View of the New Centers for Disease Control and
Prevention and World Health Organization
Recommendations**

Mediatrice Uwanyiligira, Pierre Landry, Blaise Genton,
Serge de Valliere

Clin Infect Dis (2012) 55 (2): 201-205.

DOI:

<https://doi.org/10.1093/cid/cis384>

Published: 01 May 2012

Article history

A total of 110 patients consulted the Travel Clinic

For the remaining 85 patients, all of whom had received 4 vaccine doses

After 4 doses of vaccine, 6 patients without preexposure prophylaxis had antibody titers <0.5 IU/mL when measured between 21 and 29 days after initiation of rabies PEP

***Editorial Commentary: Rabies Postexposure
Vaccination: Are Antibody Responses Adequate?***

Henry Wilde

Immunogenicity and safety of a new Vero cell rabies vaccine produced using serum-free medium

[Wagner A. Costa^a](#), [Ricardo S. Cunha^a](#), [Vera Lucia Bolzan^a](#), [Andrea de Cássia R. Silva^a](#), [Graciane Maria M. Caporale^a](#), [Luciana B. Chaves^a](#), [Gabriel W. Oselka^b](#), [Dulce A. Junqueira^a](#), [Maria Rosana I. Panachão^a](#), [Ricardo A. Dias^c](#), [Neide Y. Takaoka^a](#)

[Vaccine](#), [Volume 25](#), [Issue 48](#), 23 November 2007, Pages 8140–8145

Immunogenicity and safety of a new Vero cell rabies vaccine produced using serum-free medium

[Wagner A. Costa^a](#), [Ricardo S. Cunha^a](#), [Vera Lucia Bolzan^a](#), [Andrea de Cássia R. Silva^a](#), [Graciane Maria M. Caporale^a](#), [Luciana B. Chaves^a](#), [Gabriel W. Oselka^b](#), [Dulce A. Junqueira^a](#), [Maria Rosana I. Panachão^a](#), [Ricardo A. Dias^c](#), [Neide Y. Takaoka^a](#)

Table 4

Geometric mean titers (GMT) of rabies virus neutralizing antibodies in volunteers receiving the vaccine from Instituto Butantan (Group 1, 192 volunteers) and Sanofi Pasteur (Group 2, 104 volunteers) on days 0, 14, 38, 90

	Day 0		Day 14		Day 38		Day 90	
	Group 1	Group 2	Group 1	Group 2	Group 1	Group 2	Group 1	Group 2
GMT (IU/ml)	0,019	0,021	5,97	4,49	14,01	8,68	3,25	2,15
CI (%%)	(0,017; 0,021)	(0,017; 0,026)	(4,91; 7,27)	(3,46; 5,84)	(12,37; 15,86)	(7,09; 10,63)	(2,83; 3,75)	(1,76; 2,63)



Australian Government
Department of Health

The
Department
of Health



Ministers ▾

For Consumers ▾

For Health Professionals ▾

About us ▾

Media Centre ▾


Programs & Campaigns ▾

[Home](#) / [For Consumers](#) / [Conditions and Diseases](#) / [Communicable Diseases Information](#) / [Communicable Diseases Surveillance](#) /

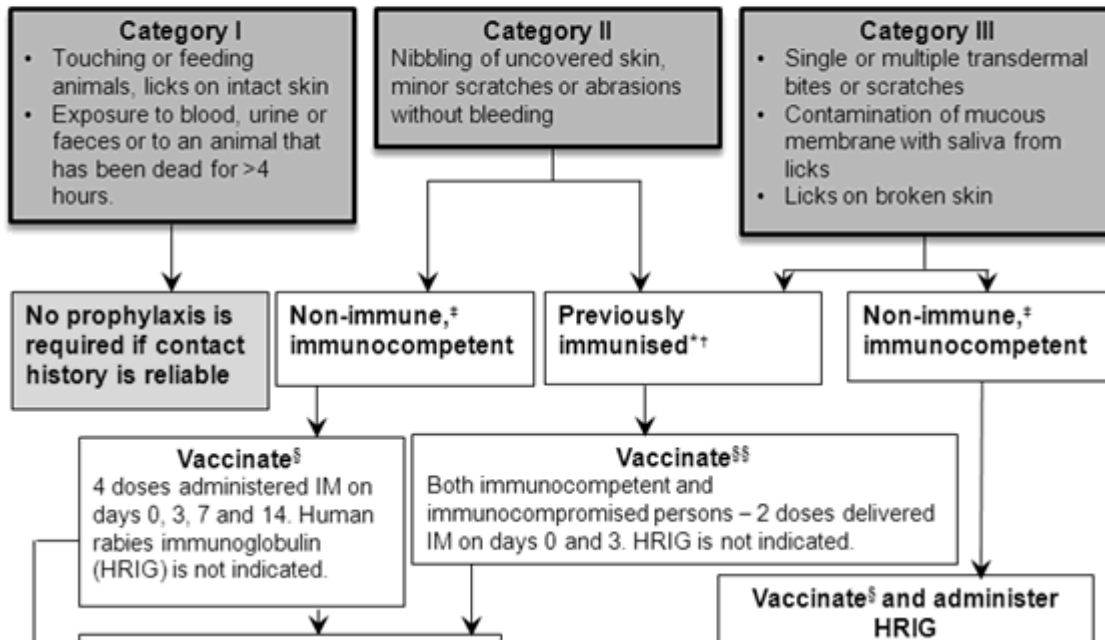
[Communicable Diseases Network Australia \(CDNA\)](#) / [Series of National Guidelines \(SoNGs\)](#) /

Rabies Virus and Other Lyssavirus (Including Australian Bat Lyssavirus) Exposures and Infections

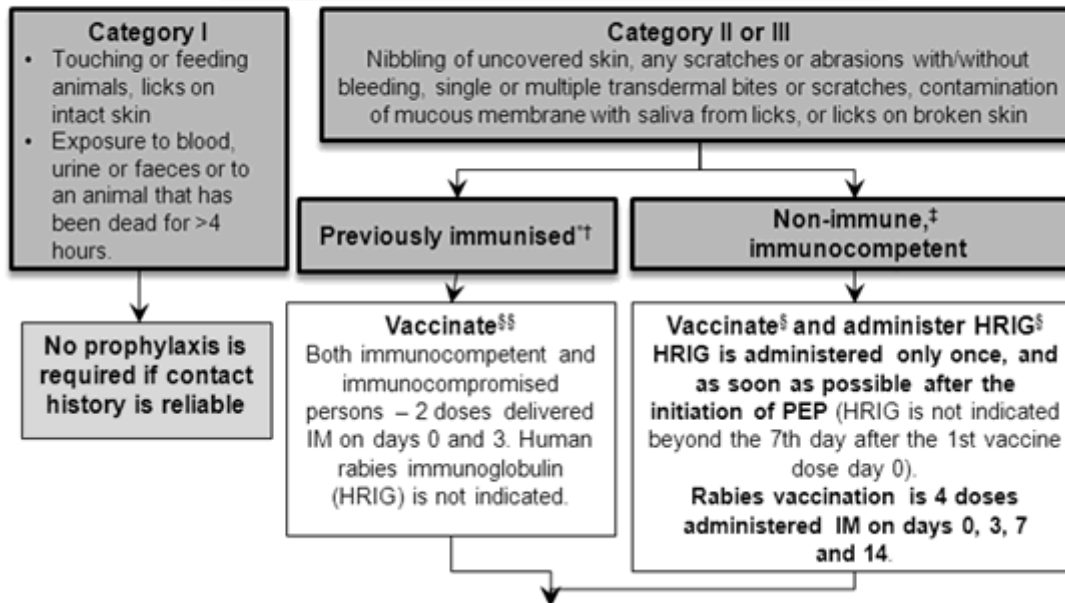
CDNA National Guidelines for Public Health Units

 Page last updated: 04 June 2014

Potential exposure from a terrestrial animal in a rabies-enzootic area



Potential exposure from a bat (Australia or overseas)



PROFILAXIA DA RAIVA HUMANA

- Normas Técnicas de Profilaxia da Raiva Humana, Brasília, DF (2014)
- Nota Informativa nº 26-SEI/2017-CGPNI/DEVIT/SVS/MS

PROFILAXIA DA RAIVA HUMANA PRÉ-EXPOSIÇÃO (sem alterações)

VACINA

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;
 - 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.

PROFILAXIA DA RAIVA HUMANA PÓS-EXPOSIÇÃO

VACINA

1. Esquema IM: dose total de 0,5 ml
dias de aplicação: 0, 3, 7 e 14
2. Esquema ID: duas doses de 0,1 ml (em locais diferentes)
dias de aplicação: 0, 3, 7 e 28
contraindicação: imunodeprimidos

PROFILAXIA DA RAIVA HUMANA PÓS-EXPOSIÇÃO

Reexposição: vacina

1. Esquema IM: dose total de 0,5 ml
dias de aplicação: 0 e 3

2. Esquema ID: dose de 0,1 ml
dias de aplicação: 0 e 3

PROFILAXIA DA RAIVA HUMANA PÓS-EXPOSIÇÃO

SORO ANTIRRÁBICO: 40 UI/kg de peso

IMUNOGLOBULINA HUMANA ANTIRRÁBICA: 20 UI/kg de peso

INFILTRAR NAS LESÕES

PROFILAXIA DA RAIVA HUMANA PÓS-EXPOSIÇÃO

- ACIDENTES COM MAMÍFEROS SILVESTRES E HERBÍVOROS

Acidente leve: vacina

Acidente grave: vacina e soro

- ACIDENTES COM MORCEGOS

Acidente grave: vacina e soro

VACINAS E SOROS DISPONÍVEIS NO BRASIL (PNI)

- Vacina purificada de células Vero (PVRV)
- Vacina purificada produzida em embriões de galinha (PCECV)
- Soro heterólogo produzido em equinos (SAR)
- Imunoglobulina humana antirrábica (IGHAR)

VACINA: REAÇÕES ADVERSAS POTENCIALMENTE GRAVES

Dados de literatura referentes à vacina produzida em células diploides humanas (HDCV)

- Neurológicas: 5 casos publicados
- Imunológicas: 0,11% - esquema primário
6,00% - doses de reforço

Reações atribuídas à albumina humana (estabilizador) alterada pela beta-propiolactona (utilizada para inativar o vírus). Componente e processo iguais aos da vacina de células Vero utilizada no Brasil

PERSPECTIVAS E POLÊMICAS

- PÓS-EXPOSIÇÃO COM 4 DOSES
- INDICAÇÃO DA VIA INTRADÉRMICA PRÉ E PÓS-EXPOSIÇÃO
- ALTERAÇÃO DA VIA IM x ID DURANTE A PROFILAXIA
IM: 0, 3, 7 E 14
ID: 0, 3, 7 E 28
- BRASIL: ÁREAS DE RAIVA CONTROLADA



OBRIGADO

**WAGNER AUGUSTO DA COSTA
INSTITUTO PASTEUR**

PROFILAXIA DA RAIVA HUMANA PÓS-EXPOSIÇÃO

INDICAÇÃO: CLASSIFICAÇÃO DO ACIDENTE

1 - LEVE

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.

PROFILAXIA DA RAIVA HUMANA PÓS-EXPOSIÇÃO

INDICAÇÃO: CLASSIFICAÇÃO DO ACIDENTE

2- GRAVE

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. Lamedura de mucosas.
4. Lamedura de pele onde já existe lesão grave.
5. Ferimento profundo causado por unha de animais.
6. Qualquer ferimento por morcego.

PROFILAXIA DA RAIVA HUMANA PÓS-EXPOSIÇÃO

INDICAÇÃO DA PROFILAXIA: ANIMAL

- MAMÍFEROS SEM RISCO
- MORCEGO
- DEMAIS MAMÍFEROS SILVESTRES E HERBÍVOROS
- CÃO E GATO

PROFILAXIA DA RAIVA HUMANA PÓS-EXPOSIÇÃO

MAMÍFEROS SEM RISCO

- 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*).

OBS: ROEDORES SILVESTRES

PROFILAXIA DA RAIVA HUMANA PÓS-EXPOSIÇÃO

- ACIDENTES COM MAMÍFEROS SILVESTRES E HERBÍVOROS

Acidente leve: vacina

Acidente grave: vacina e soro

- ACIDENTES COM MORCEGOS

Acidente grave: vacina e soro

PROFILAXIA DA RAIVA HUMANA PÓS-EXPOSIÇÃO

CÃO E GATO

1º - SITUAÇÃO DO ANIMAL NO MOMENTO DO ACIDENTE

2º - POSSIBILIDADE DE OBSERVAÇÃO POR 10 DIAS

3º - RISCO DO ANIMAL

4º - ÁREA DE PROCEDÊNCIA DO ANIMAL: CONTROLADA OU NÃO

5º - CLASSIFICAÇÃO DO ACIDENTE: LEVE OU GRAVE

PROFILAXIA DA RAIVA HUMANA PÓS-EXPOSIÇÃO

CÃO E GATO

1º - SITUAÇÃO DO ANIMAL NO MOMENTO DO ACIDENTE: SUSPEITO OU DESCONHECIDO

2º - POSSIBILIDADE DE OBSERVAÇÃO POR 10 DIAS: NÃO

CONDUTA: INDICAR PROFILAXIA

ACIDENTE LEVE: VACINA

ACIDENTE GRAVE: VACINA E SORO

PROFILAXIA DA RAIVA HUMANA PÓS-EXPOSIÇÃO

CÃO E GATO

1º - SITUAÇÃO DO ANIMAL NO MOMENTO DO ACIDENTE: SADIO

2º - POSSIBILIDADE DE OBSERVAÇÃO POR 10 DIAS: SIM

3º - ANIMAL SEM RISCO

CONDUTA: OBSERVAÇÃO POR 10 DIAS

PROFILAXIA DA RAIVA HUMANA PÓS-EXPOSIÇÃO

CÃO E GATO

1º - SITUAÇÃO DO ANIMAL NO MOMENTO DO ACIDENTE: SADIO

2º - POSSIBILIDADE DE OBSERVAÇÃO POR 10 DIAS: SIM

3º - ANIMAL DE RISCO

4º - ÁREA DE PROCEDÊNCIA DO ANIMAL: CONTROLADA

CONDUTA: OBSERVAÇÃO POR 10 DIAS

OBS: descartar contato com morcego

PROFILAXIA DA RAIVA HUMANA PÓS-EXPOSIÇÃO

CÃO E GATO

1º - SITUAÇÃO DO ANIMAL NO MOMENTO DO ACIDENTE: SADIO

2º - POSSIBILIDADE DE OBSERVAÇÃO POR 10 DIAS: SIM

3º - ANIMAL DE RISCO

4º - ÁREA DE PROCEDÊNCIA DO ANIMAL: NÃO CONTROLADA, DESCONHECIDA

ACIDENTE LEVE: OBSERVAÇÃO POR 10 DIAS

ACIDENTE GRAVE: INICIAR A PROFILAXIA; 2 DOSES NOS DIAS 0 E 3

PROFILAXIA DA RAIVA HUMANA PÓS-EXPOSIÇÃO

CÃO E GATO

Resultado da observação de 10 dias

- Animal sadio: encerrar o caso/suspender a profilaxia
- Animal suspeito, morto ou desaparecido: iniciar ou completar a profilaxia com vacina e soro se indicado

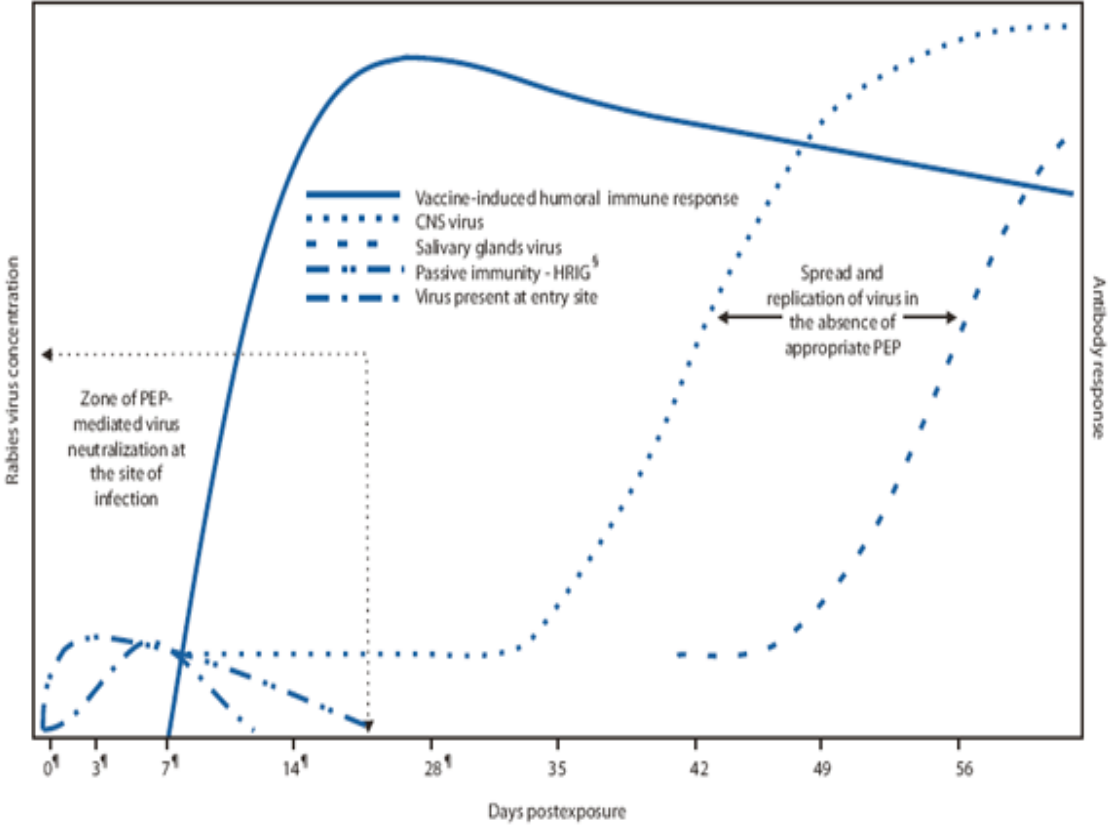
Normas Técnicas de Profilaxia da Raiva Humana, Brasília, DF (2014)

Profilaxia pós-exposição quando o cão ou gato pode ser observado por 10 dias:

- Número de doses depende do dia da consulta em relação ao acidente
- 3 doses x 2 doses

Dias	0	3	7	10	14	e	28
Vacina	1ª	2ª	(3ª)	fim da observação	4ª	e	5ª

FIGURE 1. Schematic of dynamics of rabies virus pathogenesis* in the presence and absence of postexposure prophylaxis (PEP)--mediated immune responses†



* Rabies can progress through five stages: incubation period (5 days to >2 years: U.S. median ~35 days), prodrome state (0--10 days), acute neurologic period (2--7 days), coma (5--14 days), and death.

† Once in tissues at the entry site, rabies virus can be neutralized by passively administered rabies immune globulin (RIG). Active immunization (vaccine) stimulates the host immune system, and, as a result, virus-neutralizing antibodies (VNA) are produced approximately 7--10 days after initiation of vaccination. By approximately day 14--28 (after administration of 4 vaccine doses), VNAs peak. In the absence of early and adequate PEP, virus enters host neurons, spreads to the central nervous system (CNS), and causes disease, with inevitably fatal consequence.

RAIVA: TRANSMISSÃO DO VÍRUS E DOENÇA NO HOMEM E DEMAIS MAMÍFEROS

1 - AGRESSÃO POR ANIMAL ELIMINANDO VÍRUS NA SALIVA

- cão, gato, herbívoros, silvestres, morcego

2 - LESÕES NA PELE, MUCOSAS

3 – INVASÃO DO SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO

4 – MIGRAÇÃO PARA O SISTEM NERVOSO CENTRAL (SNC)

5- SNC: MULTIPLICAÇÃO E INÍCIO DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

6 – MIGRAÇÃO PELO SISTEMA NERVOSO PARA GLÂNDULAS SALIVARES E OUTROS ÓRGÃOS

7 – AGRESSÃO E TRANSMISSÃO DO VÍRUS