

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**

**FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
CÂMPUS DE ARAÇATUBA**

**AVALIAÇÃO DA INDICAÇÃO DO TRATAMENTO
ANTIRRÁBICO HUMANO EM RELAÇÃO À SITUAÇÃO
EPIDEMIOLÓGICA DA DOENÇA**

Bruno Fonseca Martins da Costa Andrade
Enfermeiro

ARAÇATUBA – SP
2014

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**

**FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
CÂMPUS DE ARAÇATUBA**

**AVALIAÇÃO DA INDICAÇÃO DO TRATAMENTO
ANTIRRÁBICO HUMANO EM RELAÇÃO À SITUAÇÃO
EPIDEMIOLÓGICA DA DOENÇA**

Bruno Fonseca Martins da Costa Andrade

Orientador: Profa. Dra. Luzia Helena Queiroz

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária – UNESP, Campus de Araçatuba - SP, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciência Animal (Medicina Veterinária Preventiva e Produção Animal).

ARAÇATUBA – SP
2014

Catálogo na Publicação(CIP)
Serviço Técnico

Andrade, Bruno Fonseca Martins da Costa

A553a

Avaliação da indicação do tratamento antirrábico humano em relação a situação epidemiológica da doenças / Bruno Fonseca Martins da Costa Andrade. -- Araçatuba: [s.n], 2014.

58 f. il.; + CD-ROM

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária, 2014.

Orientadora: Profa. Dra. Luzia Helena Queiroz

1. Raiva.
2. Profilaxia pós-exposição.
3. Esquemas de imunização.
4. Vacinas antirrábicas.
5. Cães I. T.

CDD 636.0896953

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO: Avaliação da indicação do tratamento antirrábico humano em relação à situação epidemiológica da doença

AUTOR: BRUNO FONSECA MARTINS DA COSTA ANDRADE

ORIENTADORA: Dra. LUZIA HELENA QUEIROZ

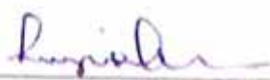
Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de MESTRE em CIÊNCIA ANIMAL (MEDICINA VETERINÁRIA PREVENTIVA E PRODUÇÃO ANIMAL) pela Comissão Examinadora.


Dra. ADOLORATA APARECIDA BIANCO CARVALHO


Dra. CÁRIS MARONI NUNES


Dra. LUZIA HELENA QUEIROZ

DATA DA REALIZAÇÃO: 26 de fevereiro de 2014.


Presidente da Comissão Examinadora
Dra. LUZIA HELENA QUEIROZ
- Orientadora -

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

BRUNO FONSECA MARTINS DA COSTA ANDRADE – nascido em 23 de dezembro de 1985 no Município de São Paulo – SP. Coursou o ensino fundamental e médio em escolas públicas. Ingressou no curso de Enfermagem na Universidade Paulista – UNIP campus Araçatuba – SP em 2005 após concluir suas obrigações militares junto ao tiro de guerra de Araçatuba – SP e formou-se no ano de 2008. Registrado pelo COREN/SP n° 207368. Possui especialização *lato sensu* em Licenciatura em Docência para a Enfermagem, e em Saúde Pública e Saúde da Família. Em 2011 iniciou o curso de pós-graduação *stricto sensu* em Ciência Animal na Faculdade de Medicina Veterinária - UNESP, na área de Medicina Veterinária Preventiva e Produção Animal.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha família e esposa, pelo apoio nos meus estudos e objetivos, sempre contribuindo para meu crescimento pessoal e profissional.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - Faculdade de Medicina Veterinária, especialmente à Prof^a. Silvia Helena Venturoli Perri pela revisão da análise estatística e aos Profs. Paulo César Ciarlini e Cárís Maroni Nunes pelas contribuições no Exame Geral de Qualificação.

Secretaria Municipal de Saúde de Araçatuba - SP, em especial à equipe do Departamento de Vigilância Epidemiológica e Sanitária em nome de sua chefe, Lucila Bistaffa, pela presteza na disponibilização dos dados necessários para a realização do trabalho.

Professora Luzia Helena Queiroz, pelo acolhimento, dedicação e pelos valiosos ensinamentos passados durante este estudo.

Todos que direta ou indiretamente vibraram e contribuíram na realização desse trabalho.

SUMÁRIO

Capítulo 1 - Considerações Gerais	11
Referências.....	26
Capítulo 2 – Artigo Científico.	35
Introdução	43
Metodologia	44
Resultados e Discussão	47
Conclusão	54
Referências.....	54

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Classificação de variáveis quanto às características do ferimento, tratamento e conduta para análise da conduta.....	46
---	----

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Número de casos notificados de atendimento antirrábico humano por ano, no período de situação epidemiológica da raiva controlada e não controlada - DEVS – Araçatuba - SP, 2014.....48
- Figura 2 – Percentual de condutas adotadas durante o período de raiva não controlada (1990-1996) e raiva controlada (1997-2010) segundo classificação de tratamentos (Quadro 1), DEVS – Araçatuba - SP, 2014.....50
- Figura 3 – Percentual dos tratamentos indicados durante o período de raiva não controlada (1990-1996) e raiva controlada (1997-2010), segundo classificação de tratamentos (Quadro 1), DEVS – Araçatuba - SP, 2014.....52
- Figura 4 – Percentual de tratamentos pós-exposição considerados como conduta inadequada durante o período de raiva não controlada (1990-1996) e raiva controlada (1997-2010), DEVS – Araçatuba - SP, 2014.....53

AVALIAÇÃO DA INDICAÇÃO DO TRATAMENTO ANTIRRÁBICO HUMANO EM RELAÇÃO À SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA DOENÇA.

RESUMO - A raiva é uma zoonose transmitida aos mamíferos por meio do contato de ferimentos na pele ou mucosa com a saliva de animais infectados e o tratamento profilático pós-exposição tem sido usado como uma forma de se evitá-la. Este tratamento é baseado nas características da lesão provocada pelo animal agressor, no seu estado de saúde no momento do acidente, na possibilidade de sua observação por dez dias, na procedência e hábitos de vida do animal e na classificação epidemiológica da região geográfica onde ocorreu o acidente. Foi realizado um estudo retrospectivo dos dados das fichas de atendimento antirrábico humano do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), referentes ao município de Araçatuba – SP, no período de 1990 a 2010, com o objetivo de avaliar a conduta adotada para as indicações do tratamento antirrábico humano pós-exposição por agressões de cães e gatos, considerando a situação epidemiológica da doença. O cão foi o principal agressor, ocasionando acidentes em sua maioria leves, a dispensa do tratamento foi a conduta mais adotada tanto no período de raiva não controlada (1990-96) quanto no período de raiva controlada (1997-2010), porém na maioria dos casos em que foi indicado algum tratamento, este foi inadequado. Optou-se preferencialmente pelo tratamento completo com soro e vacina e pelo tratamento de até três doses de vacina Fuenzalida e Palácios ou até duas doses de vacina de cultivo celular em dias alternados. No período de raiva controlada observou-se com uma melhor adoção das condutas frente às recomendações técnicas quando comparado aos período de raiva não controlada ($p < 0,0001$), mesmo havendo uma aplicação excessiva de soro e vacina em ambos o períodos.

Palavras-Chave: Raiva, Profilaxia pós-exposição, esquemas de vacinação, vacinas antirrábicas, cães.

EVALUATION OF RABIES POST-EXPOSURE TREATMENT IN HUMAN ACCORDING TO THE EPIDEMIOLOGICAL SITUATION OF THE DISEASE

ABSTRACT - Rabies is a zoonosis transmitted to mammals by contact of saliva from infected animals with injury in the skin or mucous and the post-exposure prophylactic treatment is the only way to prevent this disease. This treatment is based on the characteristics of the injury caused by the aggressor animal, on his state of health at the time of the accident, on the possibility of their observation for ten days, on the origin and habits of the animal and on the epidemiological classification of the geographic region where the accident occurred. By means of a retrospective analysis of data from the records of rabies prophylactic treatment from Information System for Notification of Diseases (SINAN), concerning to Araçatuba – SP the conducts adopted for treatment of aggression by dogs and cats, considering the epidemiological situation of the disease. The dog was the main aggressor, causing mostly minor accidents, remission of treatment was the most adopted conduct in both period of non controlled rabies (1990-96) and controlled rabies (1997-2010), but, in the majority of cases when any treatment was adopted, this was inadequate. It was decided preferably by the full treatment with the serum and the vaccine and by the treatment with up to three doses of Fuenzalida and Palacius vaccine or up to two doses of cell culture vaccine on alternate days. In the period of controlled rabies there was a better adoption of conducts, based on technical recommendations, when compared to the period of uncontrolled rabies ($p < 0.0001$), even with the excessive application of serum and vaccine in both periods.

Key words: Rabies; Post-exposure prophylaxis, Vaccination schedule, Rabies vaccines, Dogs.

CAPÍTULO 1 - CONSIDERAÇÕES GERAIS

A raiva é conhecida como uma das doenças mais antigas e discutidas, existindo há mais de quatro mil anos (SCHNEIDER; SANTOS-BURGOA, 1994) e é uma das mais importantes zoonoses com distribuição cosmopolita e mundialmente endêmica. Com prognóstico fatal em quase 100% dos casos, representa sério problema de saúde pública e no impacto psíquico e emocional das pessoas mordidas, mediante o temor de contrair a doença (ACHA; SZYFRES, 2003; KAPLAN et al., 1986). É uma doença infecciosa viral de evolução aguda que atinge todas as espécies de mamíferos, inclusive o ser humano, sendo que a transmissão ocorre dos animais para o homem (antropozoonose) (BAER, 1985).

Sua descrição em animais domésticos foi atribuída a Demócrito (500 a.C.) e Aristóteles (320 a.C.). Os povos do século I d.C. já conheciam a infecciosidade da saliva de cães raivosos, chamando esse material de “vírus” que significa veneno, em latim (BAER, 1985). Em 1894 Zinke demonstrou, pela primeira vez, que a raiva podia ser transmitida pela saliva, contaminando incisões superficiais na pele de animal sadio com a saliva de animal doente (KAPLAN, 1985; STEELE; FERNANDEZ, 1991).

A primeira descrição de grande surto de raiva ocorreu na França, em 1271, quando uma vila foi atacada por lobos raivosos e as 30 pessoas que morreram tinham mordeduras infectadas. Existem referências de surtos de raiva na Espanha em 1500, na cidade de Paris, em 1614 e em quase toda a Europa central. Nesse período era muito comum matar os cães doentes e suspeitos de raiva, chegando ao ponto de ser proposta na França, em 1810, uma lei que concebia os seguintes termos: pena de morte a quem proibisse “estrangular, asfixiar, ou matar por qualquer outra maneira pessoas atacadas de raiva, hidrofobia ou qualquer outra enfermidade que provocasse convulsões ou loucura furiosa. Correspondia à polícia e à família das vítimas, tomarem precauções para proteger a saúde pública e a particular” (RADOT, 1942).

A primeira epizootia relatada entre cães domésticos ocorreu na Itália, em 1708 (HINRICHSEN et al., 2005). No continente americano os primeiros relatos da doença em humanos ocorreram em 1709, no México, e em 1741, em Barbados; a primeira epizootia ocorreu entre 1768 e 1771, em Boston (EUA), envolvendo cães e raposas (BAER; LENTZ, 1991).

Na América Latina, desde a época dos colonizadores, algumas mortes foram atribuídas à raiva e, supostamente, os responsáveis pela introdução da raiva canina no continente foram cães trazidos nessas expedições (LORD, 1980). No Brasil, a partir de 1908, ocorreu uma epizootia de raiva em herbívoros, em Santa Catarina, que levou os pesquisadores Antônio Carini e Parreiras Horta a levantarem a hipótese de serem os morcegos hematófagos os transmissores da doença para os animais. Inicialmente, essa hipótese foi rejeitada pela comunidade científica internacional, porém a demonstração definitiva desse tipo de transmissão foi aceita mais tarde, entre 1931 e 1936, quando Queiroz Lima e Torres, no Brasil, e Hurst e Pawan, em Trinidad, demonstraram que, em vez de um surto de botulismo em bovinos e de poliomielite ascendente em humanos, na verdade os casos em questão tratavam-se de raiva transmitida por morcegos hematófagos (CARNEIRO, 1954; KOTAIT, 1996).

As primeiras observações precisas da raiva humana se devem à Escola de Alexandria, que a classificou desde logo como a mais cruel de todas as doenças (STEELE, 1975). Foi a partir desta época que essa doença começou a entrar no domínio das preocupações populares, preocupação que ainda se manifesta tão intensamente nas gerações atuais (THEORODIDES, 1986).

A cadeia de transmissão da raiva ao homem em áreas urbanas representa uma sobrecarga econômica, face aos onerosos gastos com tratamento pós-exposição, diagnóstico, imunizações de animais domésticos e controle da população de animais silvestres (REZENDE et al., 1997; BRASIL, 2008).

O código de leis Eshnunna, criado na Babilônia já determinava que se um cão raivoso mordesse uma pessoa e causasse sua morte, o proprietário

desse animal deveria pagar uma multa (BAER, 1985; HINRICHSEN et al., 2005). Atualmente no Brasil esse conceito ainda é mantido e tanto as vítimas como os proprietários de cães devem ter conhecimento de que no Código Civil Brasileiro (Lei 10.406/02), em seu artigo de número 936, define a responsabilidade objetiva do proprietário de qualquer animal que venha a causar danos a terceiros ou a propriedade de terceiros (a não ser que se prove a culpa da vítima ou força maior), podendo ser aberta ação judicial para indenização tanto por danos patrimoniais quanto por danos morais, de acordo com o ocorrido (BRASIL, 2002a).

A raiva é apresentada didaticamente em quatro ciclos epidemiológicos distintos de transmissão (BRASIL, 2005). No ciclo urbano, o principal transmissor e/ou hospedeiro primário do vírus rábico é a espécie canina, os gatos, assim como os seres humanos, são hospedeiros acidentais da raiva canina. No ciclo rural, a raiva é normalmente transmitida aos herbívoros (bovinos, eqüinos, caprinos e ovinos) por morcegos hematófagos (*Desmodus rotundus*) (FERNANDES, 2003; REZENDE et al., 1997). No ciclo silvestre terrestre a transmissão ocorre entre animais como a raposa, cachorro do mato, lobo, guaxinim, macaco, quati, entre outros, e se mantém de acordo com a fauna silvestre de cada país (KOTAIT et al., 2009). Este é o ciclo de maior prevalência nos países desenvolvidos, principalmente nas regiões em que a raiva urbana está sob controle. O ciclo silvestre aéreo ocorre entre as várias espécies de morcegos e apresenta grande importância na manutenção e disseminação do vírus, pois esses animais têm diferentes hábitos alimentares e se deslocam em velocidade considerável, sendo capazes de transpor grandes distâncias e barreiras geográficas em um curto período de tempo (WADA et al., 2004).

O ciclo urbano da doença continua sendo o mais importante para a manutenção da raiva no mundo. Em áreas urbanas, o principal reservatório e transmissor do vírus é o cão, embora os gatos também possam ser epidemiologicamente importantes (DE MATTOS et al., 2000; PASSOS et al., 1998; SCHNEIDER et al., 1996). Com as campanhas de vacinação contra a

raiva e medidas educativas para incentivar a guarda responsável de animais de companhia, muitas cidades têm conseguido controlar a raiva urbana ou até mesmo eliminá-la (WUNNER; BRIGGS, 2010). A reintrodução da raiva em uma área urbana controlada pode ocorrer por interferência dos ciclos aéreo ou silvestre, quando seres humanos ou animais de companhia entram em contato com quirópteros, canídeos silvestres ou primatas não humanos (AMASINO et al., 2003; KOTAIT et al., 2003). Os reservatórios do vírus da raiva variam de acordo com cada região do mundo. Na América do Sul, a raiva está associada a cães e morcegos hematófagos (*Desmodus rotundus*) (SCHEFFER et al., 2007).

Com simetria helicoidal e o ácido nucléico localizado no interior de um envelope, que se assemelha a um projétil de revólver, o vírus da raiva, possui dimensões de 75 nm de diâmetro por 180 nm de extensão. O genoma é composto de RNA fita simples não segmentado de sentido negativo (3' – 5'), contendo aproximadamente 12 kilobases, e que possui cinco genes que codificam cinco proteínas (BATISTA et al., 2007; ICTV, 2005). É um vírus pouco resistente à dessecação, à luz e ao calor, perdendo patogenicidade rapidamente. É bastante sensível a solventes lipídicos como o éter, o clorofórmio e detergentes. Sua composição química consta de 74% de proteína, 1% de RNA, 22% de lipídeo e 3 %de carboidrato (BRASIL, 2005; CORRÊA; CORRÊA, 1992; GREENE; RUPPRECHT, 2006; SUGIYAMA; ITO, 2007).

O vírus da raiva pertence à família Rhabdoviridae e gênero *Lyssavirus*. Por meio de métodos sorológicos, antigênicos e genéticos, baseados principalmente em estudos da glicoproteína e da nucleoproteína, sabe-se que o gênero *Lyssavirus* tem doze espécies virais: *vírus da Raiva* clássico; *vírus Lagos bat*; *vírus Mokola*; *vírus Duvenhage*; *vírus European bat lyssavirus 1*; *vírus European bat lyssavirus 2*; *vírus Australian bat lyssavirus*; *vírus Aravan*, *vírus Khujand*; *vírus Irkut*, *vírus West caucasian bat* e *vírus Shimoni bat* (ICTV, 2012).

O vírus pode ser encontrado na saliva antes ou após o desenvolvimento dos sinais clínicos. O início de sua transmissão pela saliva está mais bem definido em cães e gatos, nos quais pode variar de quatro a dois dias antes da percepção dos sinais clínicos (BRASIL, 2009). Em média sete dias após o início das manifestações clínicas o animal vai a óbito (RUPPRECHT et al., 2002). O período de incubação da doença é extremamente variável, podendo durar desde dias até anos, com média de 45 dias no homem, de 10 dias a dois meses em cães e gatos e de 25 a 90 dias em herbívoros está (BRASIL, 2005; BRASIL, 2009a; KOTAIT et al., 1998). Esta variabilidade pode ser justificada pela proximidade ou distância da mordida em relação ao SNC, ou seja, se o ponto de contágio for a cabeça, o pescoço ou os membros superiores, o período de incubação será mais breve, porque o vírus atingirá a região cefálica com maior rapidez (BRASIL, 2005); também está relacionada à inervação do local, severidade da lesão, quantidade de vírus inoculado, tipo de vírus envolvido e fatores do próprio hospedeiro (GERMANO et al., 1988; JACKSON, 2003).

A infecção ocorre quando a pessoa é exposta ao vírus excretado pelas glândulas salivares e eliminado pela saliva do animal infectado, principalmente pela mordedura e, mais raramente, pela arranhadura e lambedura de mucosas. Existem, ainda, relatos de transmissão do vírus por aerossóis de dejetos de morcegos em cavernas densamente povoadas e que se depositam em mucosas intactas (boca, olho, nariz), e inalação acidental devido a formação de aerossol em laboratórios (MURRAY et al., 2000; MATTOS et al., 2001). A transmissão inter-humana é rara. A literatura registra oito casos de raiva humana devido a transplante de órgãos, porém, todos os diagnósticos dos doadores só foram realizados após constatação nos transplantados. Possibilidade remota de transmissão sexual e respiratória também foram relatadas, assim como um caso de transmissão por via transplacentária e dois, pela saliva (BRASIL, 2005; CDC, 2008; CDC, 2014; NICHOLSON; ROBERTSON, 2005).

Depois da penetração no organismo o vírus atinge as terminações nervosas periféricas e inicia a migração para o sistema nervoso central, sendo, por esta razão, considerado neurotrópico. As manifestações clínicas da doença só têm início a partir do momento em que o vírus atinge o sistema nervoso central, onde causa danos irreversíveis e as medidas profiláticas são inúteis, provocando paralisias musculares e a morte por asfixia em decorrência da paralisia do diafragma, tanto do ser humano, como de outros mamíferos infectados (ALVES et al., 2003; BAER; CLEARY, 1972). O vírus após atingir o SNC, utiliza a rota centrífuga para se disseminar em vários órgãos, inclusive as glândulas salivares, quando o hospedeiro torna-se apto a transmitir o vírus (BRASIL, 2005). É importante lembrar que, em todas as formas de manifestação da doença, os animais de qualquer espécie apresentam a potencialidade de transmitir o vírus (REICHMANN et al., 2000). Os morcegos hematófagos, por exemplo, podem transmiti-lo durante meses sem que tenham quaisquer sinais da doença (WARRELL; WARRELL, 2004).

O mecanismo de patogenicidade do vírus rábico se dá pela inibição da síntese de proteína celular do hospedeiro e pelo tropismo viral por nervos periféricos e células do SNC (ABBAS; LICHTMAN; POBER, 2000). Após a infecção ocorre uma primeira replicação do vírus nas células musculares (BLOOD et al., 1983; FERNANDES, 2003) onde o vírus se liga aos receptores da acetilcolina dos miócitos, na área da mordedura (CORRÊA; CORRÊA, 1992, JUBB et al., 1993).

O vírus atinge todos os mamíferos, com sensibilidade variando de espécie para espécie (ACHA; SZYFRES, 2003). Não há diferença de sensibilidade entre sexos, e a idade tem só relativa importância quanto à infecção, sendo mais sensíveis os jovens (BRASIL, 2005; CORRÊA; CORRÊA, 1992; GREENE; RUPPRECHT, 2006).

A raiva pode se apresentar classicamente como raiva furiosa ou raiva parálitica/muda. Na raiva furiosa, no período prodrômico (1 ou 2 dias) o animal se mostra intranquilo, com leves alterações de comportamento, às vezes hiporexia e isolamento e, após esse período, o animal fica agressivo passando

a atacar outros animais ou até mesmo as pessoas da casa, com quem é familiarizado (BRASIL, 2005; CORRÊA; CORRÊA, 1992; GREENE; RUPPRECHT, 2006). O latido bitonal e sialorréia profusa também são sintomas característicos da doença (CORRÊA; CORRÊA, 1992).

Na raiva paralítica ou muda, os animais afetados se isolam e se recusam a se locomoverem; apresentam-se parcial ou totalmente anoréxicos e diminuem o consumo de água. Com a progressão, o animal tem dificuldade de marcha e, posteriormente, paralisias, sendo a paralisia mandibular um dos primeiros sinais. Os sinais das diferentes formas de apresentação da doença podem se misturar, porém quase sempre há o predomínio de uma das formas (CORRÊA; CORRÊA, 1992; GREENE; RUPPRECHT, 2006).

No homem, os sintomas precursores incluem febre, mal-estar, anorexia, náuseas, vômitos, diarreia, dor de garganta, tosse, mialgia, dor de cabeça e frequentemente distúrbios comportamentais. Dor ou parestesia afetando a área mordida são sintomas significantes no diagnóstico inicial, e ocorrem em mais de 45% dos casos (NICHOLSON; ROBERTSON, 2005).

Como os sinais clínicos da raiva são variados e muitas vezes confundíveis com outras enfermidades, o diagnóstico laboratorial é imprescindível (LANGOHR et al., 2003). A confirmação do diagnóstico de raiva animal é feita pela presença do antígeno viral em tecido cerebral (ITO et al., 2003). O material utilizado para o diagnóstico *pós mortem* da raiva canina é o encéfalo, incluindo fragmentos do hipocampo, tronco cerebral, tálamo, córtex, cerebelo e medula alongada, sendo que, na ausência de um profissional experiente, poderá ser enviada a cabeça do animal.

As amostras devem ser mantidas resfriadas ou congeladas e, no caso dos animais silvestres, devem ser encaminhados inteiros para possibilitar a identificação da espécie (BRASIL, 2008). As ações de controle e a profilaxia pós-exposição da raiva ficam condicionadas ao resultado do diagnóstico, que deve ser rápido, prático e, preferencialmente, de baixo custo.

A imunofluorescência direta (IFD) e o isolamento viral em cultivo celular ou a inoculação intracerebral em camundongo (IIC) são as técnicas

recomendadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para o diagnóstico da raiva (BRASIL, 2008). Outra técnica de diagnóstico é a transcrição reversa em reação de cadeia pela polimerase (RT-PCR), que é capaz de amplificar fragmentos do material genético viral (FERNANDES, 2003). A IFD se baseia no exame microscópico de impressões de fragmento de tecido nervoso que receberá anticorpos específicos conjugados à fluoresceína e submetidos à luz ultravioleta. É um método rápido, com resultado em menos de duas horas, sensível e específico, embora a sensibilidade dependa da espécie animal, do grau de autólise da amostra e da experiência do profissional responsável pelo diagnóstico (BATISTA et al., 2007; BRASIL, 2008). A imunofluorescência indireta, utilizando anticorpos monoclonais, também constitui uma técnica útil ao serviço de vigilância, visto que caracteriza antigenicamente as variantes virais, embora o sequenciamento genético apresente melhor desempenho no tocante à caracterização de novas variantes do vírus rábico (JOHNSON et al., 2004) O diagnóstico precoce da raiva em pacientes humanos suspeitos é fundamental para a correta profilaxia dos contatos e para o início do suporte clínico com vista a eliminar o vírus do organismo.

A forma eficaz de impedir que as pessoas morressem de raiva começou com Louis Pasteur, que, em 1885, desenvolveu a primeira vacina contra a doença, a partir de medula de coelho e a aplicou em um garoto que havia sido mordido por um cão raivoso, obtendo sucesso e inaugurando a era da prevenção de doenças virais pela vacinação (DIETZSCHOLD et al., 1996). Os estudos de Pasteur constituíram verdadeiro marco histórico no combate à raiva, colaborando para o desenvolvimento de vacinas cada vez mais eficazes (FENNER et al., 1992).

Em 1921, essa vacina foi adaptada para o uso em cães domésticos como parte do controle de raiva no Japão. Na década de 1950, no Chile, foi desenvolvida a vacina modificada do tipo Fuenzalida & Palácios e aperfeiçoada nos anos seguintes, tornando-se mais segura e mais potente (COSTA et al., 2000). Até o ano de 2008, esta vacina foi utilizada nas campanhas de vacinação de animais domésticos, em todo o território nacional (BRASIL,

1998). A mesma é constituída de vírus inativado, com uma concentração de 2% de cérebro de camundongo lactente infectado com a estirpe de vírus rábico fixo da cepa Pasteur (PV) ou *Challenge Virus Standard* (CVS). Essas vacinas são consideradas econômicas e conferem boa proteção, porém estão associadas a efeitos adversos (DIAZ, 1996). Mesmo com a possibilidade de causar efeitos adversos graves, esse tipo de vacina ainda continua sendo a principal opção para a população de países subdesenvolvidos.

A partir de 1958 iniciou-se a produção de vacinas em cultivo celular para uso em animais e em humanos. No Brasil, até alguns anos atrás, a vacina de cultivo celular utilizada nos tratamentos de profilaxia antirrábica em humanos era importada, sendo produzida pela Aventis Pasteur AS (Lyon, França), em células Vero, originadas de rim de macaco verde africano (FRAZATTI-GALLINA et al., 2004). Contudo, pesquisadores brasileiros do Instituto Butantan produziram uma vacina, também em células Vero, que demonstrou eficácia muito boa. Em março de 2008 esta vacina recebeu a liberação, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), para ser fabricada em larga escala no próprio Instituto, e desde passou a ser utilizada no esquema vacinal humano (INSTITUTO BUTANTAN, 2008).

A Organização Mundial de Saúde recomenda a avaliação da imunidade antirrábica de humanos e animais pela titulação de anticorpos, e considera um título igual ou maior que 0,5UI/ml como compatível com estado imunitário suficiente para proteção de indivíduos ou animais expostos ao risco de infecção (BRASIL, 1998).

Em 1973 foi criado, no Brasil, o Programa Nacional de Profilaxia da Raiva (PNPR). As estratégias deste programa são a vacinação de cães e gatos, a apreensão de cães errantes, o atendimento de pessoas envolvidas em agravos com animais, a observação clínica de cães e gatos, a profilaxia em pessoas expostas ao risco de infecção rábica, a vigilância epidemiológica que contempla principalmente o controle de áreas de foco e a colheita e envio de material para exames laboratoriais, sendo a avaliação da circulação do vírus na

espécie canina um dos principais parâmetros para que a doença seja considerada controlada (BRASIL, 1973).

No Brasil, no ano de 1977, por meio do Programa Nacional de Profilaxia da Raiva, mediante convênio firmado entre os Ministérios da Saúde (MS), Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), a Central de Medicamentos (CEME) e a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), foram iniciadas medidas sistemáticas de vacinação contra a raiva canina. Embora esse programa tenha sido instituído em 1973, apenas no ano de 1977 atingiu todos os Estados e Territórios Federais (SCHNEIDER et al., 1996).

O PNPR estabeleceu como prioridade implantar políticas de atuação pública garantindo o acesso a tratamento antirrábico de todas as pessoas agredidas por animais e consideradas expostas ao risco. Simultaneamente, foram construídos laboratórios para o diagnóstico rápido e implantado o trabalho de educação em saúde visando à ampla participação da sociedade no controle da doença (BRASIL, 1995). Essas ações surtiram efeito, com significativa redução dos casos humanos e caninos após uma década de trabalhos intensivos (BRASIL, 1996; SCHNEIDER et al., 1996).

Na década de 80, os países integrantes da OPAS estabeleceram como meta a eliminação da raiva humana transmitida por cães nas Américas até o ano de 2005. Mesmo que essa meta não tenha sido alcançada no tempo previsto, observou-se que, num período de vinte anos (1982 a 2003), houve um decréscimo de 91% dos casos em humanos e de 93%, em cães (OPAS, 2003; SCHNEIDER et al., 2005).

A Campanha Nacional de Vacinação Contra a Raiva, coordenada pelo Ministério da Saúde, acontece no Brasil há quase 40 anos com o objetivo de controlar e diminuir os casos de raiva animal (OLIVEIRA et al., 2010). A vacinação dos cães é uma das principais atividades de controle da raiva, pois diminuindo o número de animais susceptíveis, diminui o risco de transmissão da enfermidade para o ser humano (MIRANDA et al., 2003; KNOBEL et al., 2005).

A agressão a humanos por animal suspeito de raiva é passível de notificação compulsória, a qual é feita ao MS através do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN), que tem como instrumento a ficha de atendimento profilático humano da raiva (SCHNEIDER et al., 1996).

Toda vez que ocorrer uma agressão deve ser feita uma investigação completa, utilizando-se a Ficha de Atendimento Antirrábico Humano, visando obter todas as informações sobre o caso para indicação correta do tratamento (RIGO; HONER, 2005). Não existe tratamento estabelecido eficaz para pacientes com encefalomielite por raiva. O tratamento paliativo visa a minimizar o sofrimento do paciente (CORRÊA; CORRÊA, 1992). Há relato de dois casos de cura: o primeiro em 2004 nos EUA, com poucas sequelas, onde a transmissão se deu por mordedura de morcego insetívoro e seu tratamento se deu sem utilização de imunobiológicos antirrábicos. O tratamento baseou-se na utilização de antivirais e sedação profunda, pelo *Protocolo de Milwaukee*, com utilização de drogas antivirais e indução de coma profundo (WILLOUGHBY et al., 2005). O segundo foi registrado em 2008 no Brasil na cidade de Recife, e, embora o "*Protocolo de Milwaukee*" tenha sido seguido, a vítima de mordedura de morcego hematófago, não teve os mesmos resultados positivos do EUA, ficando com sequelas neurológicas e motoras (BRASIL, 2009).

Profilaxia pré-exposição é realizada com vacinas e indicada para grupos de alto risco de exposição ao vírus da raiva, dentre os quais: veterinários; vacinadores, laçadores e treinadores de cães; profissionais de laboratório que trabalham com o vírus da raiva; professores e alunos que trabalham com animais potencialmente infectados com o vírus da raiva; espeleólogos; tratadores e treinadores de animais domésticos de interesse econômico (equídeos, bovídeos, caprinos, ovinos e suínos) e profissionais que realizam atividades de controle de morcegos hematófagos em áreas endêmicas (COSTA et al., 2000).

No tratamento antirrábico pós-exposição, o agredido deve procurar assistência médica e, conforme avaliação, receber vacinação ou sorovacinação

e, ainda, acompanhamento durante o período de observação animal (RIGO; HONER, 2005).

O tratamento antirrábico pós-exposição é baseado nas características da lesão provocada pelo animal agressor, no seu estado de saúde no momento do acidente, na possibilidade de sua observação por dez dias, na procedência e hábitos de vida do animal e na classificação epidemiológica da região geográfica onde ocorreu o acidente. Em todos os casos o local da agressão deve ser imediatamente lavado com água e sabão (BRASIL, 2002; COSTA et al., 2000). Essas observações são aplicadas apenas a agressões por cães e gatos. Já, as agressões causadas por animais selvagens são consideradas de alto risco de transmissão da doença, por isso, sempre deve ser instituído tratamento com sorovacinação. Em acidentes com animais de produção, o risco é considerado moderado e o tratamento deve ser instituído de acordo com a avaliação do caso. Roedores urbanos e coelhos são considerados animais de baixo risco de transmissão, portanto, em acidentes com esses animais, nenhum tipo de tratamento antirrábico é recomendado (ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA, 2014; COSTA et al., 2000).

Há que se considerar as características do ferimento e o tipo de exposição, para indicação do número de doses da vacina contra raiva pós-exposição. De acordo com estes fatores as exposições podem ser classificadas como leves ou graves. As leves referem-se aos acidentes superficiais, no tronco e membros, exceto mãos e pés, decorrentes de mordedura ou arranhadura superficiais ou lambedura de lesões superficiais. Já as graves são decorrentes de acidentes com qualquer tipo de ferimento ou lambedura de lesões em mucosas, cabeça, pescoço, mãos e pés; ferimentos extensos ou múltiplos e profundos, mesmo que puntiformes, em qualquer parte do corpo; lambedura de mucosas, mesmo que intactas; e qualquer acidente com morcego (BRASIL, 2006; COSTA et al., 2000).

A área geográfica do animal agressor pode ser epidemiologicamente classificada como área de raiva controlada e não controlada. Áreas controladas são aquelas onde não existem casos de raiva canina e felina transmitidos pela

variante canina do vírus e onde existem serviços de controle da doença, que desenvolvam, além de campanhas anuais de vacinação, medidas de vigilância sanitária e epidemiológica, tais como acompanhamento de animais agressores e envio regular de amostras para diagnóstico laboratorial. Áreas não controladas são aquelas onde o risco de transmissão do vírus pelo cão é alto e conhecido, devido à presença de casos da doença e onde as ações de controle limitam-se a campanhas anuais de vacinação, sem envio de amostras regulares para diagnóstico nem acompanhamento de animais agressores (COSTA et al., 2000).

Quando a exposição ocorrer em área geográfica de raiva não controlada e a natureza da lesão for grave, deve-se iniciar o tratamento, durante o período de observação do cão ou do gato. Por outro lado, mesmo em casos de exposição de natureza grave, quando o animal agressor é de uma região em que a raiva se encontra controlada, o animal pode ser observado durante os 10 dias, e não é indicada a profilaxia antirrábica (COSTA et al., 2000).

Frequentemente, algumas lesões são tratadas pela própria vítima e não são notificadas, ficando fora do sistema de informação (ALAN; JONES, 1985). Acredita-se que a subnotificação dos acidentes está relacionada ao nível de educação da vítima, à gravidade da lesão, à atitude de notificar, entre outras razões (CHANG, et al., 1997; MOORE et al., 2000).

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, com 22 casos transmitidos por morcego *D. rotundus* e apenas cinco casos atribuídos a cães (BRASIL, 2011). Esse elevado número de casos associados aos quirópteros no Brasil é decorrente do surto ocorrido no estado do Pará em 2004 (DA ROSA et al., 2006; SCHNEIDER et al., 2005). O número de casos humanos em que o cão é fonte de infecção diminuiu significativamente de 50, em 1990, para 6 casos entre 2011 e 2013 no Estado do Maranhão (RECIFE, 2013).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) a cada dez minutos ocorre uma morte por raiva e mais de 15 milhões de pessoas são submetidas a tratamento profilático da raiva ao ano. Porém, a maioria (95%) dos casos de raiva ocorre na Ásia e África, resultando em 50 mil óbitos por raiva transmitida principalmente por cães (WHO, 2013).

A distribuição da raiva no mundo é heterogênea, com áreas livres e endêmicas, sendo que estas últimas poderão evoluir em algumas épocas, para epizootias (BRASIL, 2009).

Muitos países atingiram uma situação de controle, mantendo, indefinidamente, sistemas eficientes de vigilância epidemiológica, onde o ciclo urbano da raiva está controlado, ocorrendo casos esporádicos de transmissão por animais selvagens (GERMANO, 1994; PASSOS et al., 1998; REICHMANN et al., 2000).

O grau de endemicidade da raiva no Brasil difere de acordo com a região geopolítica. 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 (BRASIL, 2011).

Na década de 90, cerca de 500 milhões de dólares foram gastos ao ano nos países em desenvolvimento, objetivando o controle da raiva em seres humanos e animais (MESLIN, 1999). No Brasil, no ano de 2005, o Ministério da Saúde gastou cerca de 66,4 milhões de reais com as ações de vigilância epidemiológica para a raiva, grande parte destinada à aquisição de imunobiológicos para tratamento pós-exposição em humanos (BRASIL, 2011). No entanto, as análises econômicas sobre a raiva e suas medidas de controle são pouco documentadas, o que dificulta a avaliação mais apurada dos custos, principalmente aqueles que envolvem o controle de animais que estão relacionados aos óbitos de seres humanos, e aos casos de subnotificação. Sabe-se que é muito grande o número de internações decorrentes de agressões caninas, no país (BUSO et al., 2009; DUTTA, 1996).

Devem ser também avaliados os custos relacionados ao tratamento médico dos acidentes provocados por cães, como infecções localizadas e até cirurgias plásticas de reconstituição. Esses tratamentos consomem recursos públicos que poderiam ser aplicados em programas de promoção à saúde e, com isso, atender um número maior de pessoas (CARVALHO et al., 2002; DEL CIAMPO, et al., 2000; FILÓCOMO et al., 2002; GARCIA et al., 1999).

Alguns estudos foram realizados no Brasil, visando avaliar a qualidade do atendimento antirrábico pós-exposição em humanos, nos quais se observou que entre as condutas adotadas, frequentemente não se seguia adequadamente as orientações do Ministério da Saúde quanto ao tratamento profilático da doença, expondo a vítima ao vírus da raiva, em alguns casos, quando o tratamento não foi feito e em outros casos, aplicando-se vacina ou soro desnecessariamente (CARVALHO et al., 2002; RIGO; HONER, 2005). Entretanto, existe relato do município de Porto Alegre, onde quase a totalidade das condutas de indicação e não indicação de tratamento foi considerada adequada (VELOSO et al., 2011).

Considerando-se a epizootia de raiva canina ocorrida na região noroeste do estado de São Paulo, no início da década de 90 (QUEIROZ et al., 2009), fomentou-se o interesse em investigar a conduta do tratamento antirrábico humano durante a situação epidemiológica da raiva não controlada e no período subsequente, considerado de raiva controlada, tomando-se como base o Manual de Tratamento Antirrábico do Ministério da Saúde e do Instituto Pasteur de São Paulo. Portanto este estudo teve como objetivo avaliar a conduta adotada para as indicações do tratamento antirrábico humano pós-exposição por agressões de cães e gatos no município de Araçatuba - SP, no período de 1990 a 2010, considerando a situação epidemiológica da doença.

REFERÊNCIAS*

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; POBER, J. S. Immunity to microbes. In: _____. **Cellular and molecular immunology**. 4.ed. E.U.A: Saunders, 2000, cap 15, seção 5, p.343-362. 2000.

ACHA, P. N.; SZYFRES B. Rabia. In: _____. **Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales**. Washington, Organización Panamericana de la Salud. 3 ed. vol. 2. p. 351- 383, 2003.

ALAN, M. B.; JONES, B. A. Unreported dog bites in children. **Public Health Reports**, v.100, n. 3, p. 315-320, 1985.

ALVES, L. M.; SOARES, R. M.; CORTEZ, A.; RICHTZENHAIN, J.; ITO, F. H. Pathogenesis of rabies vírus by ERA and PV strain administered orally in hamsters (*M. auratus*). **Brazilian Journal Veterinary Research Animal Science**, v. 40, n. 1, p. 79-84, 2003.

AMASINO C. F.; DOHMEN, F. G.; GAETANO, J.; SEGURA, C. M.; PALAZZOLO, A. Rabia debida a virus de murciélago en un gato de la Provincia de Buenos Aires, Argentina. **Revue Scientifique et Technique de l'OIE**, v.22, n.3, p.1021-1027, 2003.

ARAÚJO, F. A. A. Situação epidemiológica da raiva: panorama brasileiro. In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL PROGRAMA DE TREINAMENTO CONTROLE DE ZONOSSES E AS INTERAÇÕES HOMEM-ANIMAL, Embu. **Anais...** Embú: Arca Brasil, 2001. 29p.

ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA. Conselho Federal de Medicina. Sociedade Brasileira de Pediatria. **Projeto diretrizes**: vacina contra – raiva

* Referências segundo a NBR 6023 de 2002 da ABNT.

humana. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/120.pdf>. Acesso em: 20 de janeiro de 2014.

BAER, G. M. Rabies virus. In: FIELDS, B. N. **Virology**. New York: Raven, 1985. p. 1133-56.

BAER, G. M.; CLEARY, W. F. A model in mice for the pathogenesis and treatment of rabies. **Journal of Infectious Diseases**, v.125, p.520-527, 1972.

BAER, G. M.; LENTZ, T. L. Rabies pathogenesis to the central nervous system. In: _____ **The natural history of rabies**. Flórida: CRC Press, 1991. p.105-120.

BATISTA, H. B. C. R.; FRANCO, A. C.; ROEHE, P. M. Raiva: uma breve revisão. **Acta Scientiae Veterinariae**. V.35, n. 2, p. 125 – 144, 2007.

BELOTTO, A.; LEANE, L. F.; SCHNEIDER, M. C.; TAMAYO, H.; CORREA, E. Overview of rabies in the Americas. **Virus Research**, v. 111, p.5–12, 2005.

BLOOD, D. C.; HENDERSON, J. A.; HADOSTITS, O. M. Raiva. In: _____. **Clínica veterinária**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1983. p. 667-671.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Programa nacional de profilaxia da raiva**. Brasília: Ministério da Saúde. 1973.

_____. Ministério da Saúde. Fundação Nacional da Saúde. **Norma técnica de tratamento profilático antirrábico humano**. 2.ed. Brasília: Ministério da Saúde, 1995. 40p.

_____. Ministério da Saúde. Fundação Nacional da Saúde. Situação epidemiológica da raiva no Brasil. **Boletim Epidemiológico**, v. 1, n. 8, p.12, 1996.

_____. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. **Guia de Vigilância Epidemiológica**. Brasília: Ministério da Saúde, 1998.

_____. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Norma Técnica de tratamento profilático anti-rábico humano**. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

_____. Lei n. 10.406, de 10 de janeiro de 2002. Código Civil. **Diário Oficial da União**: República Federativa do Brasil: Poder Legislativo, Brasília, DF, 2002a Disponível em: <<http://presrepublica.jusbrasil.com.br/legislacao/91577/codigo-civil-lei-10406-02>>. Acesso em: 20/01/2014.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Raiva. In: _____. **Guia de vigilância epidemiológica**. 6. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2005. p.603-632.

_____. Ministério da Saúde. Sistema nacional de vigilância em saúde. **Relatório de situação: Paraná**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 2 ed. 24 p.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de diagnóstico laboratorial da raiva**. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. 108p.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Boletim eletrônico da Secretaria**

de Vigilância em Saúde. Especial raiva. v. 5. 2009. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/ascom/svs_informa/index_esp_raiva.html> Acesso em: 04 de fevereiro de 2014.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de bolso de Vigilância Epidemiológica.** 7ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2009a. 813p.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Normas técnicas de profilaxia da raiva humana.** Brasília: Ministério da Saúde, 2011. 60p. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/normas_tecnicas_profilaxia_raiva.pdf> Acesso em: 20 de janeiro de 2014.

BRAZUNA, J. C. M.; TEIXEIRA, M. A.; ONSELEN, V. J. An epidemiological description of human-hazardous incidents caused by nonhematophagous bats in Brazil, 2002–2003. **Preventive Veterinary Medicine**, v.77, p.137-144, 2006.

BUSO, D. S.; NUNES, C. M.; QUEIROZ, L. H. Características relatadas sobre animais agressores submetidos ao diagnóstico de raiva, São Paulo, Brasil, 1993-2007. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, n. 12, p. 2747-2751, 2009.

CARNEIRO, D. V. M. Transmission of rabies by bats in Latin America. **Bulletin of World Health Organization**. v. 10, p. 775-780, 1954.

CARVALHO, W. O.; SOARES, D. F. P. P.; FRANCESCHI, V. C. S. Características do atendimento prestado pelo serviço de profilaxia da raiva humana na rede municipal de saúde de Maringá-Paraná, no ano de 1997. **Informe Epidemiológico do SUS**, v. 11, n. 1, p. 25-35, 2002.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Human rabies prevention: United States. **MMWR Early Release**, v. 57, n. RR-3, 36p. 2008.

CDC. Rabies. How is rabies transmitted? **Centers for Diseases Control and Prevention**. Disponível em: <www.cdc.gov/rabies/transmission/index.html>. Acesso em: 20/01/2014.

CHANG, Y.; MACMAHON, J. E.; HENNON, D. L.; LAPORTE, R. E.; COBEN, J. H. Dog bite incidence in the city of Pittsburgh: a capture-recapture approach. **Am J Public Health**, v. 87, p. 1703-1705, 1997.

CORRÊA, W. M.; CORRÊA, C. N. M. *Enfermidades infecciosas dos mamíferos domésticos*. 2. ed. São Paulo. **Médica e Científica**, 843 p. 1992.

COSTA, W. A.; AVILA, C. A.; VALENTINE, E. J. G.; REICHMANN, M. L. A. B.; CUNHA, R. S.; GUIDOLIN, R.; PANACHÃO, M. R. I.; OMOTO, T. M.; BOLZAN, V. L. *Profilaxia da raiva humana. Manual técnico*. 2 ed.. **Instituto Pasteur**. São Paulo, 33p. (Manuais 4). 2000.

DA ROSA, E. S. T. ; KOTAIT, I.; BARBOSA, T. F. S.; CARRIERI, M. L.; BRANDÃO, P. E.; PINHEIRO, A. S.; BEGOT, A. L.; WADA, M. Y.; OLIVEIRA, R. C.; GRISARD, E. C.; FERREIRA, M.; LIMA, R. J. S.; MONTEBELLO, L.; MEDEIROS, D. B. A.; SOUSA, R. C. M.; BENSABATH, G.; CARMO, E. H.; VASCONCELOS, P. F. C. Bat-transmitted Human Rabies Outbreaks, Brazilian Amazon. **Emerging Infectious Diseases**, v.12, n.8, p.1197-1202, 2006.

DE MATTOS, C.; FAVI, M.; YUNG, V.; PAVLETIC, C.; DE MATTOS, C. C. Bat Rabies in urban centers in Chile. **Journal of Wildlife Diseases**, 36: 231-240, 2000.

DEL CIAMPO, L. A.; RICCO, R. G.; ALMEIDA, C. A. N.; BONILHA, L. R. C. M.; SANTOS, T. C. C. Acidentes de mordeduras de cães na infância. **Rev. de Saúde Pública**, v.34, n. 4, p.411-412, 2000.

DIAZ, A. M. Suckling-mouse brain vaccine. In: MESLIN, F. -X.; KAPLAN, M. M.; KOPROWISK, H. **Laboratory techniques in rabies**. 4 ed. Geneva: World Health Organization, 1996. cap. 21, p. 243-250.

DIETZSCHOLD, B.; RUPPRECHT, C. E.; FU, Z. F.; KOPROWSKI, H. Rhabdoviruses. In: FIELD, B. N.; KNEPE, D. M.; HOWLEY, P. M. **Fields virology**. 3 ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996, p. 1137-1159.

DUTTA, J. K. Rabies prevention: costs to Indian Laborer. **Journal of the American Medical Association**, v. 276, n. 1, p. 1478-1482, 1996.

FENNER, R.; BACHMANN, P. A.; GIBBS, E. P.; MURPHY, F. A.; STUDDERT, M. J.; WHITE, D. O. **Virologia Veterinária**. Zaragoza: Acribia, 1992. p. 551-556.

FERNANDES, C. G. Raiva. In: RIET-CORRÊA, F.; SCHILD, A. L.; MÉNDEZ, M. C.; LEMOS, R. A. A. Doenças de ruminantes e equinos. 2.ed. São Paulo. **Livraria Varela**, 2003. v. 1, p. 149-162.

FILOCOMO, F. R. F.; HARADA, M. J. C. S.; SILVA, C. V.; PEDREIRA, M. L. G. Study of accidents involving children assisted at an emergency ward. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 10, n. 1, p. 41-47, 2002.

FRAZZATI-GALLINA, N. M.; MOURÃO-FUCHES, R. M.; PAOLI, R. M.; SILVA, M. L. N.; MIYAKI, C.; VALENTINI, E. J. G.; RAW, I.; HIGASHI, H. G. Vero-cell rabies vaccine produced using serum-free medium. **Vaccine**, v. 23, n. 4, p. 511-517, 2004.

GARCIA, R. C. M.; VASCONCELOS, A. S.; SAKAMOTO, S. J.; LOPEZ, A. C. Análise de tratamento anti-rábico humano pós-exposição em região da Grande São Paulo, Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v.33, n. 3, p.295-301, 1999.

GERMANO, P. M. L.; MIGUEL, O.; ISHIZUKA, M. M.; SILVA, E. V. Avaliação de três cepas de vírus rábico antigenicamente distintas, em camundongos. I. Estudo dos períodos de observação clínica. **Revista de Saúde Pública**, v. 22, p. 375-383, 1988.

GERMANO, P. M. L. Avanços na pesquisa da raiva. **Revista de Saúde Pública**, v. 28, p. 86-91, 1994.

GREENE, C. E.; RUPPRECHT, C. E. Rabies and Other Lyssavirus Infections. In: GREENE, C. E. **Infectious diseases of the dog and cat**. 3. ed. St. Louis: Saunder Elsevier, 2006. p. 167-179.

HINRICHSEN, S. L.; NOVA, V. A.; RENGELL, F. S. Raiva IN: FOCCACIA, R.; VERONESI. **Tratado de Infectologia**. São Paulo: Atheneu, 2005. cap.29, 3 ed., p. 663-648.

ICTV - International Committee on the Taxonomy of Viruses. Virus Taxonomy: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. KING, A.M.Q.; ADANS, M.J.; CARSTENS, E.B.; LEFKOWITZ, E.J. (Ed.), San Diego: **Academic Press**, 1327 p. 2012.

INSTITUTO BUTANTAN. Orçamento do Instituto Butantan chega a R\$ 130 milhões anuais. **Inovação**. Campinas, 2008 (Entrevista).

ITO, M.; ITOU, T.; SHOJI, Y.; SAKAI, T.; ITO, F. H.; ARAI, Y. T.; TAKASAKI, T.; KURANE, I. Discrimination between dog-related and vampire bat-related rabies

viruses in Brazil by strain-specific reverse transcriptase-polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism analysis. **Journal of Clinical Virology**, v.26, p.317–330, 2003.

JACKSON, A. C. Rabies virus infection: an update. **Jornal of Neurovirology**, v.9, p. 253-258, 2003.

JOHNSON, N.; LETSHWENYO, M.; BAIPOLEDI, E. K.; THOBOKWE, G.; FOOKS, A. R. Molecular epidemiology of rabies in Botswana: a comparison between antibody typing and nucleotide sequence phylogeny. **Veterinary Microbiology**, v.101, p.31–38, 2004.

JUBB, K. V. F.; KENNEDY, P. C.; PALMER, N. **Patology of domestic animals**. 4.ed. São Diego. Academic Press. 3v. v.3. 653 p. 1993.

KAPLAN, C. Rabies: a worldwide disease. In: BACON, P. J. **Population dynamics of rabies in wildlife**. London. Academic Press, 1985. p. 1-20.

KAPLAN, C.; TURNER, G. S.; WARRELL, D. A. **Rabies: the facts**. 2. ed. Oxford. **Oxford University Press**, 1986. 126p.

KNOBEL, K. L.; CLEVELAND, S.; COLEMAN, P. G.; FÈVRE, E. M.; MELTZER, M. I.; MIRANDA, M. E. G.; SHAW, A.; ZINSSTAG, J.; MESLIN, R. X. Re-evaluating the burden of rabies in Africa and Asia. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 83, n. 5, p. 360-368. 2005.

KOTAIT, I. Infecção de morcegos pelo vírus da raiva. **Boletim do Instituto Pasteur**. v. 1, p. 51-58, 1996.

KOTAIT, I.; CARRIERI, M. L.; TAKAOKA, N. Y. **Raiva: aspectos gerais e clínica**. São Paulo, Instituto Pasteur, 2009. 49p. (Manuais, 8).

KOTAIT, I.; GONÇALVES, C. A.; PERES, N. F.; APARECIDA, M. C.; SOUZA, M.; TARGUETA, M. C. **Controle da raiva dos herbívoros**. São Paulo. Instituto Pasteur, 1998. 15p. (Manuais, 1).

KOTAIT, I.; HARMANI, N. M. S.; CARRIERI, M. L.; AGUIAR, E. A. C. **Manejo de quirópteros em áreas urbanas: manual técnico**. São Paulo. Instituto Pasteur, 2003, 44p. (Manuais 7).

LANGOHR, I. M.; IRIGOYEN, L. F.; LEMOS, R. A. A. Aspectos epidemiológicos, clínicos e distribuição das lesões histológicas no encéfalo de bovinos com raiva. **Ciência Rural**, v. 33, n. 1, p. 125-131. 2003.

LORD, R. D. An ecological strategy for controlling bovine rabies through elimination of vampire bats. **Vertebrate Pest Conference Proceedings Collection**. University of Nebraska. p. 170-175, 1980.

MADIGAN, M. T.; MARTINKO, J. M.; PARKER, J. **Brock biology of microorganisms**. 9. ed. New Jersey. Prentice Hall, 2000.

MATTOS C. A.; MATTOS, C. C.; RUPPRECHT, C. E. RHABDOVIRUSES. **Field's virology**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; cap. 39. p.1245-78. 2001.

MESLIN, F. X. Global review of human and animal rabies. In: _____. **Rabies: Guideline for medical professional**. Usa: Merial, p.87. 1999.

MIRANDA, C. F. J.; SILVA, J. A.; MOREIRA, E. C. Raiva humana transmitida por cães: áreas de risco em Minas Gerais, Brasil, 1991-1999. **Cadernos de Saúde Pública**, v.19, n. 1, p. 91-99, 2003.

MOORE, D. A.; SISHO, W. M.; HUINTER, A.; MILES, T. Animal bite epidemiology and surveillance for rabies postexposure prophylaxis. **Journal of the American Veterinary Association**, v. 217, n. 2, p. 190-194, 2000.

MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; KOBAYASHI, G. S.; PFALLOR, M. A. Rhabdovirus. In: Microbiologia médica. 3. ed. Rio de Janeiro. **Guanabara Koogan**, 2000. p.405-08.

NICHOLSON, K. G. ROBERTSON C. M. Rabies. **Viral Tropical Infections Medicine**, v.33, n.7, p.24-26, 2005.

NOBREGA, R. S. **Estudo retrospectivo do programa de profilaxia da raiva humana e raiva animal no município de Patos – PB, no período de 2000 a 2005**. 2005. 55 f. Monografia (Curso de Medicina Veterinária) - Medicina Veterinária Preventiva e Saúde Animal, Universidade Federal de Campina Grande, Patos, 2005.

OLIVEIRA, A. V. B.; SILVA, R. A.; GOMES, A. A. B. A campanha nacional de vacinação contra a raiva animal nos Municípios da Microrregião de Catolé da Rocha – PB no período de 2006 a 2007. **Revista Verde de Agroecologia e Desenvolvimento Sustentável**, v. 5, n. 1, p. 101-119, 2010.

OPAS. ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD. **Boletín Vigilancia epidemiológica de la rabia en las Américas**. Rio de Janeiro: OPAS, 2003, v. 35.

PASSOS, A. D. C.; SILVA, A. A. M. C. C.; FERREIRA, A. H. C.; SILVA, J. M.; MONTEIRO, M. E.; SANTIAGO, R. C. Epizootia na área urbana de Ribeirão Preto, SP, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v.14, p. 735-740, 1998.

QUEIROZ, L. H.; CARVALHO, D.; BUSO, D. S.; FERRARI, C. I. L.; PEDRO, W. A. Perfil epidemiológico da raiva na região Noroeste do estado de São Paulo no período de 1993 a 2007. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 1, p. 9-14, 2009.

RADOT, R. V. **La vida de Pasteur**. Buenos Aires: Juventud Argentina, 1942.

RECIFE (Maranhão), Últimos seis casos de raiva animal no país ocorreram no Maranhão. Recife. **Diário de Pernambuco**. 2013 Disponível em: <http://www.diariodepernambuco.com.br/app/noticia/brasil/2013/02/08/interna_brasil,422482/ultimos-seis-casos-de-raiva-animal-no-pais-ocorreram-no-maranhao.shtml> Acesso em: 20 de janeiro de 2014.

REICHMANN, M. L. A. B.; PINTO, H. B. F.; ARANTES, M. B.; SANTOS, M. B.; VIARO, O.; NUNES, V. F. P. **Educação e promoção da saúde no programa de controle da raiva**: manual técnico. São Paulo. Instituto Pasteur, 2000. 30p. (Manuais 5).

REICHMANN, M. L. A. B.; PINTO, H. B. F.; NUNES, V. F. P. **Vacinação contra a raiva de cães e gatos**: manual técnico. São Paulo, Instituto Pasteur, 1999. 32p. (Manuais 3).

REZENDE, M. B.; TRAVASSOS DA ROSA, E. S.; VASCONCELOS, P. F. C.; REZENDE JÚNIOR, M. B. Raiva. In: LEÃO, R. N. Q. **Doenças infecciosas e parasitárias**: enfoque amazônico. Belém. Cejup/UEPA/IEC, 1997. cap.24, P.377- 395.

RIGO, L.; HONER, M. R. Análise da profilaxia da raiva humana em Campo Grande, MS, Brasil em 2002. **Cadernos de Saúde Pública**. v. 21, n. 6, p. 1939-1945, 2005.

RUPPRECHT, C. E.; HANLON, C. A.; HEMACHUDHA, T. Rabies re-examined. **The Lancet Infectious Disease**. v. 2, n. 6, p. 327 - 343, 2002.

SCHEFFER, K. C.; CARRIERI, M. L.; ALBAS, A.; SANTOS, H. C. P.; KOTAIT, I.; ITO, F. H. Vírus da raiva em quirópteros naturalmente infectados no Estado de São Paulo, Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 41, n. 3, p.389-395, 2007.

SCHNEIDER, M. C.; ALMEIDA, G. A.; SOUZA, L. M.; MORARES, N. B.; DIAZ, R. C. Controle da raiva no Brasil de 1980 a 1990. **Revista de Saúde Pública**, v. 30, p. 196-203, 1996.

SCHNEIDER, M. C.; BELOTTO, A.; ADÉ, M. P.; LEANES, L. F.; CORREA, E.; TAMAYO, H.; MEDINA, G.; RODRIGUES, M. J. Situación epidemiológica de la rabia humana en América Latina en 2004. **Boletim Epidemiológico da Organização Panamericana da Saúde**, v. 26, p. 2-4, 2005.

SCHNEIDER, M. C.; SANTOS-BURGOA, C. Tratamiento contra la rabia humana: un poco de su historia. **Revista de Saúde Pública** v.28. n. 6. p. 454-63. 1994.

STEELE, J. H. History of rabies. In: BAER, G. M. **The natural history of rabies**. New York: Academic Press, 1975. p. 1-28.

STEELE, J. H.; FERNANDEZ, P.J. History of rabies and global aspects. In: BAER, G. M. **The natural history of rabies**. Flórida: CRC Press, 1991. p. 1-24.

SUGIYAMA, M.; ITO, N. Control of rabies: epidemiology of rabies in Asia and development of new-generation vaccines for rabies. **Comparative Immunology, Microbiology & Infectious Diseases**, v.30, n.5-6, p.273-286, 2007.

THEORODIDES J. **Historie do la rage**. Paris: Foudation Singer-Polignan, 1986.

VAN REGENMORTEL, M. H. V.; FAUQUET, C. M.; BISHOP, D. H. L.; CARSTENS, E. B.; ESTES, M. K.; LEMON, S. M.; MANILOFF, J.; MAYO, M. A.; MCGEOCH, D. J.; PRINGLE, C. R.; WICKNER, R. B. **Virus Taxonomy: Classification and Nomenclature of Viruses**. Seventh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. California: Academic Press, 2000. p. 563-583.

VELOSO, R. D.; AERTS, D. R. G. C.; FETZER, L. O.; ANJOS, C. B.; SANGIOVANNI, J. C. Perfil epidemiológico do atendimento antirrábico humano em Porto Alegre, RS, Brasil. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 16, n. 12, p. 4875-4884, 2011.

WADA, M. Y.; BEGOT, A. L.; NORONHA, S. L. B.; ALMEIDA, I. F.; LIMA, R. J. S.; SANTOS, L. B. C.; MONTEIRO, A.; CRUZ, R. S.; SILVA, I. N. O.; SOARES, D. S.; PINHEIRO, A. S.; MORAES, J. R. F.; TENÓRIO, A. S.; PEREIRA, A. G. G.; PENHA, T. C.; TRAVASSOS DA ROSA, E. S.; BARROS, V. L. S.; VASCONCELOS, P. F. C.; BARBOSA, T. F. S.; KOTAIT, I.; SOUZA, J. C. P.; GITTI, C. B.; UIEDA, W.; CARMO, E. H.; OLIVEIRA, R. C.; HATCH, D. L.; SILVA, E. D.; MUNHOZ, E. Surto de raiva humana transmitida por morcegos no Município de Portel-Pará, **Boletim Eletrônico Epidemiológico**, n.06, 2004. Disponível em < http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/periodicos/boletim_eletronico_epi_ano04_n06.pdf >. Acesso em 20/01/2014.

WARRELL, M. J.; WARRELL, D. A. Rabies and others Lyssavirus diseases. **Lancet**, v.363, n. 9413, p. 959-969, 2004.

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

C. E. Survival after Treatment of Rabies with Induction of Coma. **The New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 24, p. 2508-2514. 2005.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Centro de Prensa – Nota descriptiva nº 99 – Rabia. 2013. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs099/es/>> Acesso em 20 de janeiro de 2014.

WUNNER, W. H; BRIGGS, D. J. Rabies in the 21st Century. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v.4, p.1-2, 2010.

CAPÍTULO 2 – ARTIGO CIENTÍFICO: INDICAÇÃO DO TRATAMENTO ANTIRRÁBICO HUMANO PÓS-EXPOSIÇÃO EM RELAÇÃO À SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA DOENÇA.

INDICAÇÃO DO TRATAMENTO ANTIRRÁBICO HUMANO PÓS-EXPOSIÇÃO EM RELAÇÃO À SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA DOENÇA

RESUMO - A raiva é uma zoonose transmitida aos mamíferos por meio do contato com a saliva de animais infectados com ferimentos na pele ou mucosa e o tratamento pós-exposição tem sido usado para evitar o desenvolvimento da doença. Uma análise retrospectiva dos dados das fichas de tratamento antirrábico do SINAN referentes ao município de Araçatuba - SP de 1990 a 2010, foi realizada, avaliando-se a conduta profilática adotada, após agressões. Os acidentes foram considerados em sua maioria leves (76,9%), com base no manual técnico de tratamento antirrábico humano, e o estado de saúde dos animais no momento da agressão era sadio (75,4%), resultando em 53,3% de dispensa do tratamento. Em 64,6% dos casos a indicação de tratamento foi considerada inadequada. No período de raiva não controlada (1990 a 1996) optou-se preferencialmente (43,4%) pelo tratamento completo (vacina + soro) e no período de raiva controlada o tratamento mais aplicado foi de três doses de vacina Fuenzalida e Palácios ou duas doses de vacina de cultivo celular (76,5%). O tratamento com sete doses e dois reforços da vacina Fuenzalida e Palácios ou 5 doses da vacina de cultivo celular, foi o que diferiu mais ($p < 0,0001$) nos dois períodos, sendo a conduta mais adequada no período de raiva controlada com apenas 19% de erro. O período de raiva controlada demonstrou-se com melhor adoção das condutas frente as recomendações técnicas comparada aos período de raiva não controlada ($p < 0,0001$), mesmo havendo uma aplicação excessiva de soro e vacina de forma inadequada em ambos o períodos.

Palavras-Chave: Profilaxia antirrábica, raiva humana, tratamento pós-exposição.

EVALUATION OF RABIES POST-EXPOSURE TREATMENT IN HUMAN ACCORDING TO THE EPIDEMIOLOGICAL SITUATION OF THE DISEASE

ABSTRACT - Rabies is a zoonosis transmitted to mammals by the contact of the saliva of infected animals and the post-exposure prophylactic treatment is a way to prevent the development of this disease. A retrospective analysis of data from the records of the prophylactic rabies treatment from SINAN, we evaluated the prophylactic procedure adopted after animal attacks in Araçatuba - SP, Brazil, in the period 1990 to 2010 considering the technical manual for post-exposure treatment and the epidemiological situation of the disease. The accidents were mostly mild (76.9%) and most biting animals were healthy (75.4%) at the time of aggression, resulting in 53.3% remission of the treatment. In 64.6% of cases the indication of treatment was unsuitable. In the period of uncontrolled rabies (1990 to 1996) (43.4%) the complete treatment (vaccine + serum) was preferentially chosen and during controlled rabies the most applied treatment was the one with three doses of vaccine Palaces Fuenzalida vaccine or two doses of cell culture vaccine (76.5%). Treatment with seven doses and two reinforcements of Palaces Fuenzalida vaccine or five doses of cell culture vaccine was the one that most differed ($p < 0.0001$) in both periods and the most appropriate conduct during the controlled rabies period, with only 19% of error. In the period of controlled rabies there was a better adoption of conducts, based on technical recommendations, when compared to the period of uncontrolled rabies ($p < 0.0001$), even with the excessive application of serum and vaccine in both periods.

Key words: Rabies prophylaxis, rabies, post-exposure treatment.

Introdução

A raiva é conhecida como uma das mais antigas enfermidades infecciosas, descrita há pelo menos quatro milênios (JACKSON, 2003) e está distribuída mundialmente. É uma doença viral, caracterizada por encefalomielite aguda que atinge todas as espécies de mamíferos, inclusive o ser humano, sendo que a transmissão ocorre dos animais para o homem (ACHA; SZYFRES, 2003).

A infecção humana ocorre quando a pessoa é exposta ao vírus eliminado pela saliva do animal infectado, sendo introduzido no organismo através de ferimentos, solução de continuidade da pele ou de mucosas, quando atinge as terminações nervosas periféricas e inicia a migração para o sistema nervoso central. As manifestações clínicas da doença só têm início a partir do momento em que o vírus atinge o sistema nervoso central, quando então as medidas profiláticas são inúteis, resultando em paralisias musculares e a morte, por consequência de parada respiratória (COSTA et al., 2000).

O ciclo urbano da doença continua sendo o mais importante para a manutenção da raiva no mundo e o cão apresenta-se como principal reservatório e fonte de infecção, com elevada relevância epidemiológica para a transmissão do vírus (PASSOS et al., 1998; KOTAIT et al., 2009; SCHNEIDER et al., 1996).

O tratamento profilático pós-exposição em humanos é indicado quando há risco da infecção pelo vírus da raiva. A avaliação do risco, que irá definir a conduta a ser adotada, depende de alguns fatores como a espécie agressora, a natureza da exposição, a situação epidemiológica da doença na área geográfica onde ocorreu a exposição, o diagnóstico laboratorial e a história anterior de aplicação de vacina contra raiva (KOTAIT et al., 2009).

As exposições podem ser classificadas em leves ou graves de acordo com o local da mordedura e o tipo do ferimento (COSTA et al., 2000). Em relação à espécie agressora é necessário considerar o estado de saúde do animal no momento da agressão (provocada ou não provocada), a

possibilidade de observação do mesmo por um período de 10 dias, os hábitos de vida e condições sanitárias (COSTA et al., 2000).

Quando a exposição ocorrer em área geográfica com situação epidemiológica de raiva não controlada e a natureza da lesão for grave, deve-se iniciar o tratamento, durante o período de observação do cão ou do gato. Por outro lado, mesmo em casos de exposição de natureza grave, quando o animal agressor é de uma região em que a raiva se encontra controlada, o animal pode ser observado durante os 10 dias, e não é indicada a profilaxia antirrábica (KOTAIT et al., 2009).

O tratamento antirrábico pode ser feito através da aplicação de vacina e, em casos de acidentes graves, pode ser utilizado soro antirrábico produzido em equinos ou o uso de imunoglobulina humana antirrábica (COSTA et al., 2000). Estudos realizados no Brasil demonstraram que em alguns casos, as condutas de tratamento adotadas não seguiam adequadamente as orientações do Ministério da Saúde quanto ao tratamento profilático da doença, expondo a vítima ao vírus da raiva, quando o tratamento não é indicado e, em outros casos, aplicando desnecessariamente a vacina ou soro (CARVALHO, et al., 2002; RIGO; HONER, 2005). Nobrega (2005) relata que isso pode estar ocorrendo por indicação equivocada de tratamento antirrábico pós-exposição. Entretanto, existe relato do município de Porto Alegre, onde quase a totalidade das condutas de indicação e não indicação de tratamento foi considerada adequada (VELOSO et al., 2011).

O objetivo desta pesquisa foi verificar se a conduta adotada nas indicações do tratamento antirrábico humano pós-exposição por agressões de cães e gatos, foram adequadas ou não, tendo como base o Manual Técnico de Tratamento Antirrábico Humano do Ministério da Saúde e a situação epidemiológica da doença no município de Araçatuba - SP, no período de 1990 a 2010.

Metodologia

Foi realizado um estudo retrospectivo por meio de levantamento de dados nos arquivos do Departamento de Vigilância Epidemiológica e Sanitária (DVES) da Secretaria de Saúde do município de Araçatuba - SP, tendo como período base os anos de 1990 a 2010. Foi escolhida a cidade de Araçatuba - SP, por ser município sede da região noroeste do Estado de São Paulo, por conter uma média de aproximadamente 1,8 cães para cada dez habitantes (ANDRADE et al., 2008) em sua área urbana e por haver apresentado epizootia de raiva canina no período de 1993 a 1996 (QUEIROZ et al., 2009).

Os dados avaliados foram aqueles presentes nas fichas de notificação compulsória do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), do agravo/doença Atendimento Antirrábico Humano, CID 10 - W64, que é composta por seis sessões com 66 campos, dentre os quais selecionaram-se os seguintes campos: tipo da exposição ao vírus antirrábico, localização, ferimento, tipo de ferimento, antecedentes de tratamento antirrábico, espécie do animal agressor, condição inicial do animal, tratamento indicado, condição final do animal, indicação do soro antirrábico e quantidade de soro aplicada.

As informações foram tabuladas em arquivo de dados do Software Microsoft Access 2007® e posteriormente exportadas para planilhas do Software Microsoft Excell 2010®, onde foram feitas as análises estatísticas pelo teste de Qui-quadrado por meio do suplemento Action® e do software BioEstat 5.0®, adotando-se o nível de significância de 5%.

Para avaliar a adequação da conduta médica adotada, consideraram-se as normas técnicas de profilaxia da raiva humana do Programa Nacional de Profilaxia da Raiva - Brasil vigentes durante o período de estudo (BRASIL, 1994; COSTA et al., 2000; KOTAIT, et al., 2009). Foram avaliadas as variáveis: condição inicial do animal, situação epidemiológica da raiva, natureza da lesão, condição final do animal e tratamento realizado (Quadro 1).

O município foi considerado com situação epidemiológica de raiva não controlada durante os anos de 1990 a 1996 quando foram registrados casos de raiva canina na região Noroeste do Estado e situação epidemiológica de raiva

controlada, nos anos de 1997 a 2010, quando não se registraram casos de raiva canina transmitida por cães (QUEIROZ et al., 2009).

Quadro 1 – Classificação de variáveis quanto às características do ferimento, tratamento e conduta para análise da conduta

VARIÁVEL	CLASSIFICAÇÃO	CARACTERÍSTICAS
FERIMENTO	Leve	Ferimento superficial, único, em tronco e membros
	Grave	Ferimento múltiplo, profundo, dilacerante, em cabeça, mucosa, mãos e pés
TRATAMENTO	Dispensa Tratamento	Quando a conduta foi não aplicar vacina ou soro antirrábico
	Tratamento 1	Aplicação de três doses de vacina de cérebro de camungondos em dias alternados ou duas doses de vacina de cultivo celular no dia 0 e 3
	Tratamento 2	Aplicação de sete doses consecutivas e dois reforços ou cinco doses de vacina de cultivo celular nos dias 0, 3, 7, 14 e 28
	Tratamento 3	Aplicação de soro antirrábico e dez doses de vacina com três reforços
	Revacinação	Quando a vítima já havia recebido vacinação antirrábica prévia e optou-se por dose de reforço
	Não classificado	Quando o número de doses aplicadas não era compatível com os tratamentos oficiais
	Sem informação	Quando não havia informação do tratamento realizado
CONDUTA*	Adequada	Quando a conduta instituída seguiu as normas técnicas de forma mais adequada para evitar o risco de o paciente vir a contrair raiva, conforme as características da exposição que sofreu
	Inadequada	Quando a conduta não seguiu as recomendações técnicas conforme as características da exposição que sofreu
	Inconclusiva	Quando não havia duas ou mais informações da característica do animal e natureza da lesão, impossibilitando formular os critérios de avaliação do tratamento
	Sem informação	Quando não havia informação do tratamento realizado.

*Segundo Rigo e Honer (2005)

Foram incluídas no estudo apenas as fichas contendo agressões por cães e gatos ocorridas em zona rural e urbana do município de estudo, excluído-se as fichas de pré-exposição. Em 352 fichas (4,2%) foram observados, dados inconsistentes para a análise da conduta adotada por estarem incompletos, sem informação do tratamento ou com registro de tratamento adotado diferente das normas técnicas de profilaxia da raiva humana, as quais foram subtraídas da análise da conduta.

Resultados e Discussão

Foram avaliadas 8.386 fichas com registro de agravos provocados por cães ou gatos no período estudado, resultando em média 399 atendimentos antirrábicos humanos por ano, com destaque para o ano de 1994, com 1.844 notificações (Figura 1), ano em que foi registrado o maior número de casos de raiva canina na região de Araçatuba - SP (QUEIROZ et al., 2009). Considerando-se a situação epidemiológica, 45,1% das notificações foram registradas no período de raiva não controlada (1990 a 1996) com média de 540/ano e 54,9% dos casos no período de raiva controlada (1997 a 2010), com média de 329/ano. Observou-se uma elevação do número de notificações no início do período de raiva controlada (1999) o qual poderia estar relacionado ao surgimento da ocorrência de leishmaniose no município, em 1998, e o registro de caso humano desta doença no ano de 1999 (GALIMBERTTI, 1999), resultando em aumento da busca pelo serviço de saúde, após agressões caninas, devido ao temor da população em contrair doenças provenientes do cão. Além disso, houve no município um treinamento junto a equipe de saúde municipal referente à raiva e o início das atividades de um infectologista junto a vigilância epidemiológica municipal (BISTAFFA, 2014¹).

As agressões ocorreram predominantemente pela espécie canina (89,1%) e o estado clínico no momento da agressão foi considerado sadio em

¹ Lucila Bistaffa – Chefe do Departamento de Vigilância Epidemiológica e Sanitária do Município de Araçatuba - SP - Comunicação pessoal, 2014.

75,4% dos casos. Em 11,9% dos casos não se teve informação do estado clínico inicial. Em estudos semelhantes a este, realizados no Brasil, os autores relatam o cão como maior agressor, da mesma forma que o estado clínico mais frequente no momento da agressão era de sadio (CARVALHO et al., 2002; FILGUEIRA et al., 2011; FRIAS et al., 2011; GARCIA et al., 1999; MÜLLER et al. 2010; POERNER, 2007; ROLIM et al., 2006; VELOSO et al., 2011).

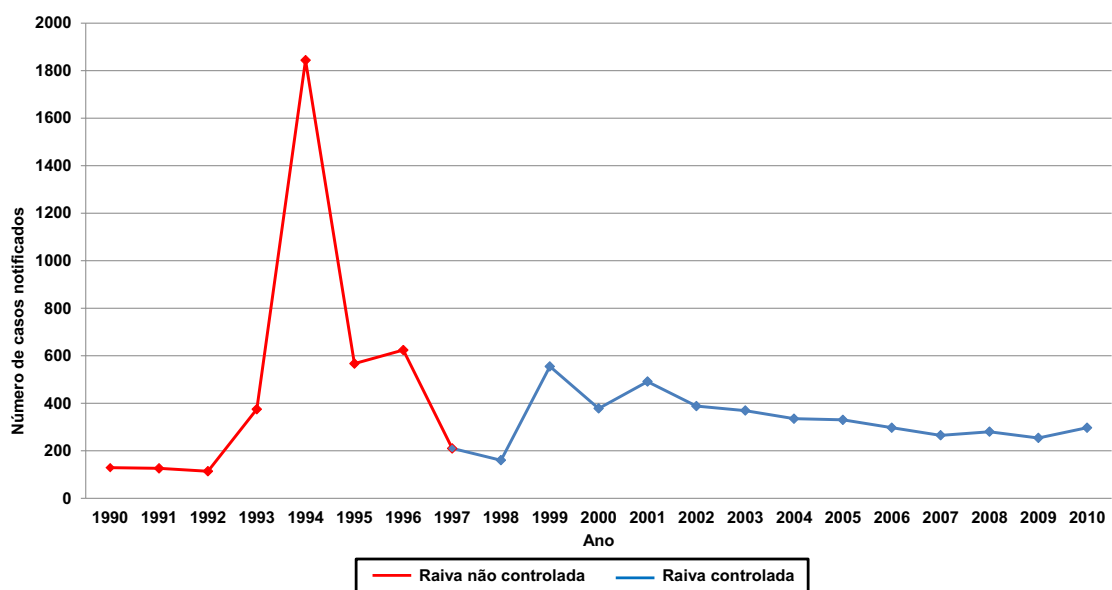


Figura 1 – Número de casos notificados de atendimento antirrábico humano por ano, no período de situação epidemiológica da raiva controlada e não controlada - DEVS – Araçatuba - SP, 2014.

O último caso de raiva urbana transmitida por cães na região noroeste do Estado de São Paulo foi registrado em 1998 no município de Guararapes, e, a partir deste ano, a doença é considerada controlada no município, uma vez que apenas tem sido isolado o vírus em morcegos e herbívoros, ou de cães e de gatos, infectados por morcegos hematófagos (QUEIROZ et al., 2012).

O tipo de exposição mais frequente foi a mordedura (81,4%) resultando em ferimentos predominantemente únicos (66,5%) e superficiais (53,3%). A mordedura também foi o tipo de exposição mais frequentes nos municípios de São Paulo e Campo Grande (GARCIA et al. 1999; RIGO; HONER, 2005). Além

dos traumas físicos e do elevado risco de exposição ao vírus rábico, as mordeduras também podem transmitir diversas enfermidades, causadas especialmente por bactérias, tanto aeróbicas quanto anaeróbicas (GRIECO et al., 1995; MEYERS et al., 2008).

A maior frequência de agressões caracterizadas por ferimentos únicos e superficiais sugere uma autodefesa do animal ou defesa do seu território, sendo o ataque uma reação a algum estímulo provocado pelas vítimas, conforme relatado por Queiroz et al. (2013).

Diante do tipo de exposição e das características dos ferimentos, 76,9% dos casos foram considerados acidentes leves, 22,3% foram acidentes graves e em apenas 0,9% dos casos não havia informações para esta classificação, a qual é imprescindível para a adoção da conduta profilática da raiva humana pós-exposição.

Dentre os casos passíveis de análise da conduta (8034), 53,1% foram dispensados de tratamento, apresentando-se como a conduta mais adotada. No período de raiva não controlada (1990 a 1996), 52,9% dos casos foram dispensados do tratamento, enquanto que no período de raiva controlada (1997 a 2010) a dispensa de tratamento foi de 53,1%, tendo sido considerada conduta adequada em 99,9% e 99,2% dos casos respectivamente (Figura 2). Houve uma diferença de 349 casos entre as condutas adotadas adequadamente na dispensa de tratamento entre os períodos, porém esta apresentou-se significativa estatisticamente ($p=0,0013$), demonstrando que durante a situação de raiva não controlada houve melhor indicação desta conduta.

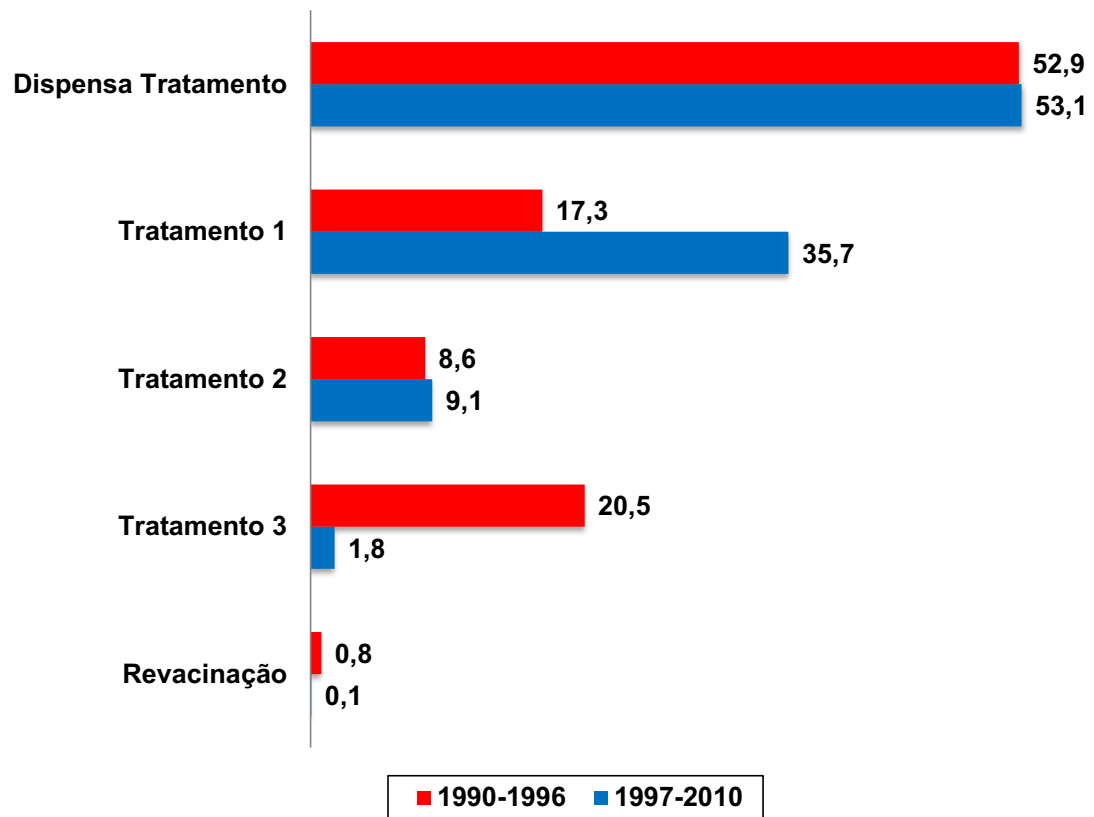


Figura 2 – Percentual de condutas adotadas durante o período de raiva não controlada (1990-1996) e raiva controlada (1997-2010) segundo classificação de tratamentos (Quadro 1), DEVS – Araçatuba - SP, 2014.

Por haver um percentual elevado de animais sadios no momento da agressão e as características dos ferimentos serem predominantemente leves, justifica-se a dispensa de tratamento, a qual foi a conduta também mais utilizada em outros municípios brasileiros (CARVALHO et al., 2002; GARCIA et al., 1999; MÜLLER et al., 2010; PINTO; ALLEONI, 1986; RIGO; HONER, 2005; SILVA; FREITAS, 2007). Entretanto, em outros estudos, a dispensa do tratamento foi a conduta menos utilizada, conforme relataram Figueira et al. (2011), no município de Salgueiro (PE) com 10,6% de dispensa do tratamento; Frias, Lages e Carvalho (2011), no município de Jaboticabal (SP), com 18,4% de dispensa e Veloso et al. (2011), no município de Porto Alegre com dispensa em 21,9% dos casos. Considerando-se o Brasil como um todo, as condutas de

dispensa de tratamento e observação do animal agressor foram adotadas em 23,2% dos casos (WADA et al., 2011).

No período total avaliado no presente estudo houve indicação de tratamento antirrábico pós-exposição em 46,9% dos casos, sendo que em 64,6% destes a conduta foi feita de forma inadequada. Belotto (2004) cita que com a implantação de medidas para o controle da raiva, houve grande redução do número de casos em seres humanos e animais, entretanto, não ocorreu redução proporcional no número de tratamentos pós-exposição em pacientes vítimas de agressões, com índices acima de 50% em todo o Brasil, resultando em gastos de milhões de reais.

Quando se avaliou a conduta de indicação de tratamento adotada em cada período (Figura 3) foi observado que no período de raiva não controlada (1990 a 1996), o tratamento indicado com maior frequência (43,4%) foi a aplicação de soro antirrábico e 10 doses de vacina Fuenzalida e Palácios com 3 reforços (tratamento 3). Por se tratar de um período em que havia uma epizootia de raiva animal na região (QUEIROZ et al., 2009), a indicação elevada desse tratamento demonstra que o fato de haver casos de raiva canina pode ter gerado insegurança em aguardar o período de observação do animal por 10 dias e, conseqüentemente, a dispensa do tratamento ou indicação mais precisa de acordo com o manual técnico vigente. Por outro lado, no período de raiva controlada (1997 a 2010), o tratamento indicado com maior frequência (76,5%) foi a aplicação de três doses de vacina Fuenzalida e Palácios ou duas doses de vacina de cultivo celular em dias alternados (tratamento 1) após o período de observação do animal.

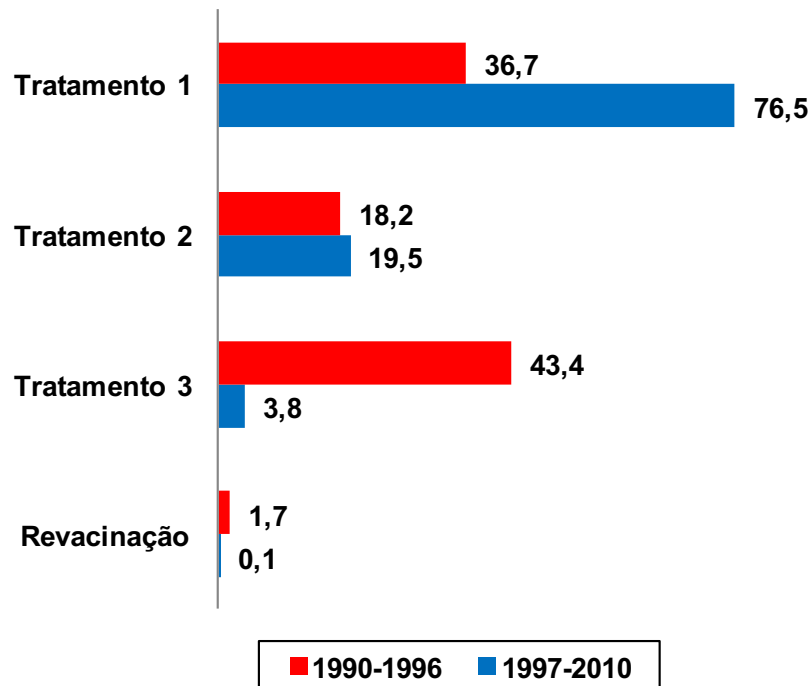


Figura 3 – Percentual dos tratamentos indicados durante o período de raiva não controlada (1990-1996) e raiva controlada (1997-2010), segundo classificação de tratamentos (Quadro 1), DEVS – Araçatuba - SP, 2014.

Com relação às condutas consideradas inadequadas (Figura 4) destaca-se o tratamento 3, seguido do tratamento 1 em ambos os períodos e o tratamento 2, no período de raiva não controlada. No período da doença controlada houve a indicação da revacinação de forma inadequada em 66,7%, diferindo estatisticamente do período anterior ($p=0,0434$), Entretanto, tal diferença decorrente do pequeno número de indicações deste tratamento (2/3). A indicação do tratamento 1 não apresentou diferença estatística ($p=0,1256$) entre os períodos, portanto no período de raiva não controlada, embora tivesse sido menos indicado em comparação ao período seguinte, houve semelhança quanto à inadequação da conduta. A indicação do tratamento 2 foi a que mais diferiu nos dois períodos ($p<0,0001$), mas foi a conduta mais adequada para o período de raiva controlada, com apenas 19% de erro. Portanto, no período endêmico da raiva no município, as condutas de indicação de tratamento foram consideradas inadequadas, na sua maioria, com exceção da revacinação.

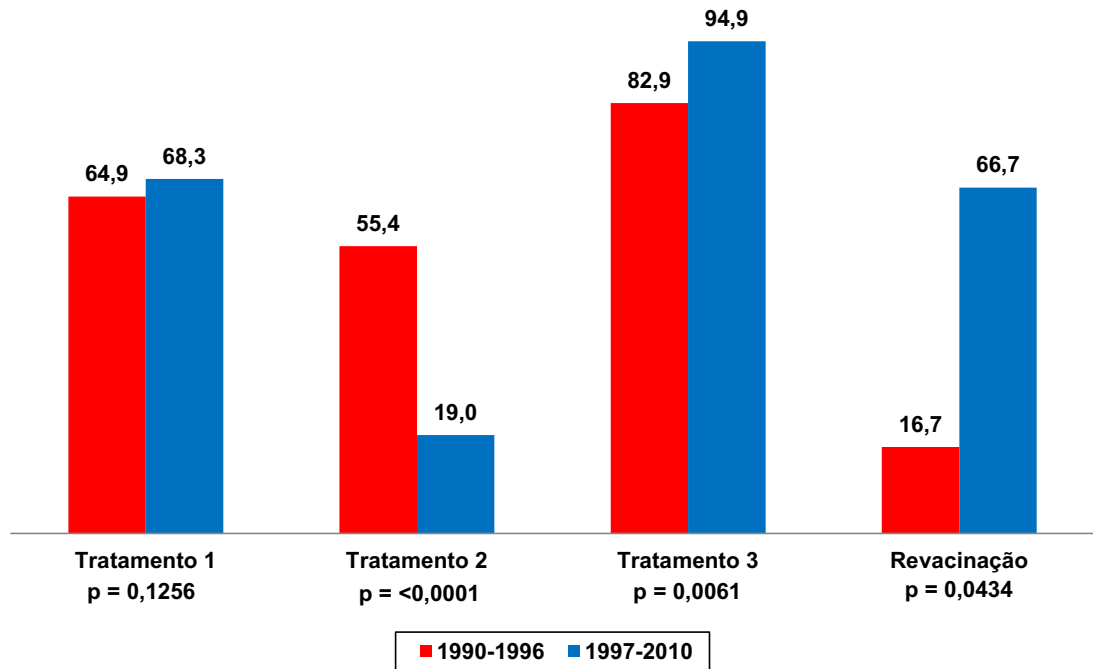


Figura 4 – Percentual de tratamentos pós-exposição considerados como conduta inadequada durante o período de raiva não controlada (1990-1996) e raiva controlada (1997-2010), DEVS – Araçatuba - SP, 2014.

De forma geral as condutas adotadas (dispensa e tratamentos), foram consideradas adequadas na sua maioria em ambos os períodos, com 66,9% dos casos no período endêmico e em 71,7% no período de raiva controlada, resultando em uma diferença de 646 casos entre os períodos, a qual foi estatisticamente significativa ($p < 0,0001$). Em pesquisas semelhantes realizadas nos municípios de Jaboticabal (SP), Campo Grande (MS) e Porto Alegre (RS), os autores relatam que entre as condutas adotadas a maioria foi adequada (CARVALHO et al., 2002; RIGO; HONER, 2005; VELOSO et al., 2011), mesmo havendo alta frequência da indicação inadequada de tratamento com vacina e soro como foi o caso de Araçatuba - SP. Estes resultados reforçam a necessidade de haver melhor avaliação dos fatores envolvidos no risco de infecção pelo vírus da raiva para que o tratamento seja indicado de forma mais adequada, evitando-se assim que as vítimas sejam submetidas desnecessariamente à imunização e utilização de soro, o que poderia resultar

em riscos de reações adversas além de prejuízos financeiros para o serviço de saúde.

Conclusão

Quando comparadas as condutas adotadas nos dois períodos conclui-se que a dispensa de tratamento foi a conduta melhor adotada no período com situação epidemiológica de raiva não controlada ($p=0,0013$), que dentre os tratamentos indicados neste período, houve maior frequência do tratamento com utilização de soro antirrábico mais 10 doses e três reforços da vacina Fuenzalida e Palacios (Tratamento 3) no período e do tratamento com três doses de vacina Fuenzalida e Palacios ou duas doses com vacina de cultivo celular (Tratamento 1). O tratamento com sete doses de vacina Fuenzalida e Palacios ou cinco doses com vacina de cultivo celular (Tratamento 2) foi indicada em ambos os períodos proporcionalmente, porém sendo adotada de forma mais correta no período de raiva controlada com apenas 19% de erro ($p<0,0001$).

Mesmo em situações epidemiológicas distintas da raiva no município de Araçatuba - SP, a dispensa e indicação de tratamento foram consideradas adequadas na maioria dos casos embora a conduta de indicação de tratamentos tenha resultado em aplicação excessiva de soro e vacina bem como em aplicação excessiva de vacina em dias alternados.

Referências*

ACHA, P. N.; SZYFRES B. **Rabia**. Zoonosis y Enfermedades Transmisibles Comunes al Hombre y a los Animales. Washington: OPAS, 3 ed. vol. 2. p. 351-383, 2003.

* Referências segundo a NBR 6023 de 2002 da ABNT.

ANDRADE, A. M.; QUEIROZ, L. H.; PERRI, S. H. V.; NUNES, C. M. Estudo descritivo da estrutura populacional canina da área urbana de Araçatuba, São Paulo, Brasil, no período de 1994 a 2004. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 4, p. 297-932, 2008.

BELOTTO, A. J. **Manual de Prevenção contra agressões por cães e gatos**. São Paulo. 32 p. 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Brasil atento a Raiva Humana**. 1994. Brasília: Ministério da Saúde. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=25213>. Acessado em: 20/01/2014.

CARVALHO, W. O.; SOARES, D. F. P. P.; FRANCESCHI, V. C. S. Características do atendimento prestado pelo serviço de profilaxia da raiva humana na rede municipal de saúde de Maringá – Paraná, no ano de 1997. **Informe Epidemiológico do SUS**, v. 11, n. 1, p. 25-35. 2002.

COSTA, W. A.; AVILA, C. A.; VALENTINE, E. J. G.; REICHMANN, M. L. A. B.; CUNHA, R. S.; GUIDOLIN, R.; PANACHÃO, M. R. I.; OMOTO, T. M.; BOLZAN, V. L. Profilaxia da raiva humana. Manual técnico. 2 ed.. **Instituto Pasteur**. São Paulo, 33p. (Manuais 4). 2000.

FILGUEIRA, A. C.; CARDOSO, M. D.; FERREIRA, L. O. C. Profilaxia antirrábica humana: uma análise exploratória dos atendimentos ocorridos em Salgueiro-PE, no ano de 2007. **Epidemiol. Serv. Saúde**, vol.20, n. 2, p.233-244, 2011.

FRIAS, D. R. F.; LAGES, S. R. L.; CARVALHO, A. A. B. Avaliação da conduta de profilaxia antirrábica indicada para pessoas envolvidas em agravos com cães e gatos no município de Jaboticabal, SP, no período de 2000 a 2006. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, vol.14, n.4, p. 722-32, 2011.

GALIMBERTTI, M. Z., KATZ, G., CAMARGO-NEVES, V. L. F., RODAS, L. A. C., CASANOVA, C., COSTA, I. P., ARAÚJO, M. F. L., TANIGUCHI, H. H., BARBOSA, J. A. R., BARBOSA, J. E., TOLEZANO, J. E., PINTO, P. L. S. Leishmaniose Visceral Americana no Estado de São Paulo. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 32, p. 217-218, 1999.

GARCIA, R. C. M.; VASCONCELLOS, S. A.; SAKAMOTO, S. M.; LOPEZ, A. C. Análise de tratamento anti-rábico humano pós-exposição em região da Grande São Paulo, Brasil. **Revista Saúde Pública**, São Paulo, v. 33, n. 3, p. 295-301, 1999.

GRIECO, R. D.; ROSEN, T.; ORENGO, I. F.; WOLF, J. E. Dog, cat and human bites: a review. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v.33, n. 6, p.1019-1029, 1995.

JACKSON, A. C. Rabies. **Curr Treat Options Infect Dis**. v. 5, p. 35-40, 2003.

KOTAIT, I.; CARRIERI, M. L.; TAKAOKA, N. Y. **Raiva**: aspectos gerais e clínica. São Paulo, Instituto Pasteur, 2009. 49p. (Manuais, 8).

MEYERS, B.; SCHOEMAN, J. P.; GODDARD, A.; PICARD, J. The bacteriology and antimicrobial susceptibility of infected and non-infected dog bite wounds: Fifty cases. **Veterinary Microbiology**, v.127, n.3-4, p.360-368, 2008.

MÜLLER, G. C., SEGER, J., GABIATTI, L. L. Avaliação dos casos de atendimento antirrábico humano notificados no município de São Miguel do Oeste – SC no anos de 2009. **Unoesc & Ciência - ACBS**, Joaçaba, v.1, n. 2. p. 95-105. 2010.

NOBREGA, R. S. **Estudo retrospectivo do programa de profilaxia da raiva humana e raiva animal no município de Patos – PB, no período de 2000 a 2005.** 2005. 55 f. Monografia (Curso de Medicina Veterinária) - Medicina Veterinária Preventiva e Saúde Animal, Universidade Federal de Campina Grande, Patos, 2005.

PASSOS, A. D. C.; SILVA, A. A. M. C. C.; FERREIRA, A. H. C.; SILVA, J. M.; MONTEIRO, M. E.; SANTIAGO, R. C. Epizootia de raiva na área urbana de Ribeirão Preto, SP, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 4, p. 735-740, 1998.

PINTO, C. L.; ALLEONI, E. S. Aspectos da vigilância epidemiológica da raiva em sub-regiões administrativas do estado de São Paulo, Brasil, 1982 – 1983. **Revista de Saúde Pública**, v. 20, n. 4, p. 288-292, 1986.

POERNER, A. L. P. **Tendência e características do atendimento anti-rábico humano pós-exposição na Região Centro-Sul Fluminense, 2000-2005.** Dissertação (Mestrado em Medicina Ciências) – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro – UFRRJ - Instituto de Veterinário, Rio de Janeiro, 2007.

QUEIROZ, L. H.; CARVALHO, C.; BUSO, D. S.; FERRARI, C. I. L.; PEDRO, W. A. Perfil epidemiológico da raiva na região Noroeste do estado de São Paulo no período de 1993 a 2007. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 1, p. 9-14, 2009.

QUEIROZ, L. H.; FAVORETTO, S. R.; CUNHA, E M. S.; CAMPOS, A. C. A.; LOPES, M. C.; CARVALHO, C.; IAMAMOTO, K.; ARAÚJO, D. B.; VENDITTI, L. L. R.; RIBEIRO, E. S.; PEDRO, W. A.; DURIGON, E. L. **Rabies in southeast Brazil: a change in the epidemiological pattern.** Arch. Virology, v. 157, p. 93-105, 2012.

QUEIROZ, L. H.; BUSO, D. S.; SILVA, J.E. Epidemiological aspects of dogs bite considering biter dogs and victims. **Vet. e Zootec.**, v. 20, n. 2, p. 296-306, 2013.

RIGO, L.; HONER, M. R. Análise da profilaxia da raiva humana em Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil, em 2002. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 6, p. 1939-1945, 2005.

ROLIM, R. L. P.; LOPES, F. M. R.; NAVARRO, I. T. Aspectos da vigilância epidemiológica da raiva no município de Jacarezinho, Paraná, Brasil, 2003. **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, v. 27, n. 2, p. 271-280, 2006.

SCHNEIDER, M. C.; ALMEIDA, G. A.; SOUZA, L. M.; MORARES, N. B.; DIAZ, R. C. Controle da raiva no Brasil de 1980 a 1990. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 30, n. 2, p. 196-203, 1996.

SILVA, A. M. R.; FREITAS, S. F. T. **Características do atendimento antirrábico humano no estado de Santa Catarina, área considerada sob controle para a raiva no ciclo urbano – 2002 a 2007**, Florianópolis, 12f, 2007.

VELOSO, R. D.; AERTS, D. R. G. C.; FETZER, L. O.; ANJOS, C. B.; SANGIOVANNI, J. C. Perfil epidemiológico do atendimento antirrábico humano em Porto Alegre, RS, Brasil. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 16, n. 12, p. 4875-4884, 2011.

WADA, M. Y.; ROCHA, S. M.; MAIA-ELKHOURY, A. N. S. Situação da raiva no Brasil, 2000 a 2009, **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 20, n. 4, p. 509-518, 2011.