



# Vacinação Antirrábica Por Via Intra-Dérmica

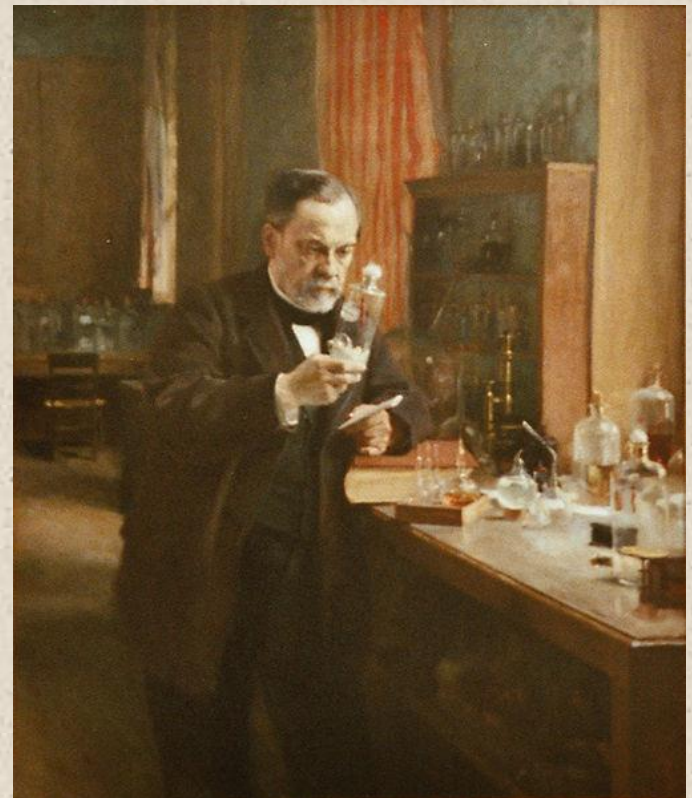
José Cerbino Neto

Médico Infectologista – Pesquisador Adjunto

Vice Diretor INI - Fiocruz

## *Histórico*

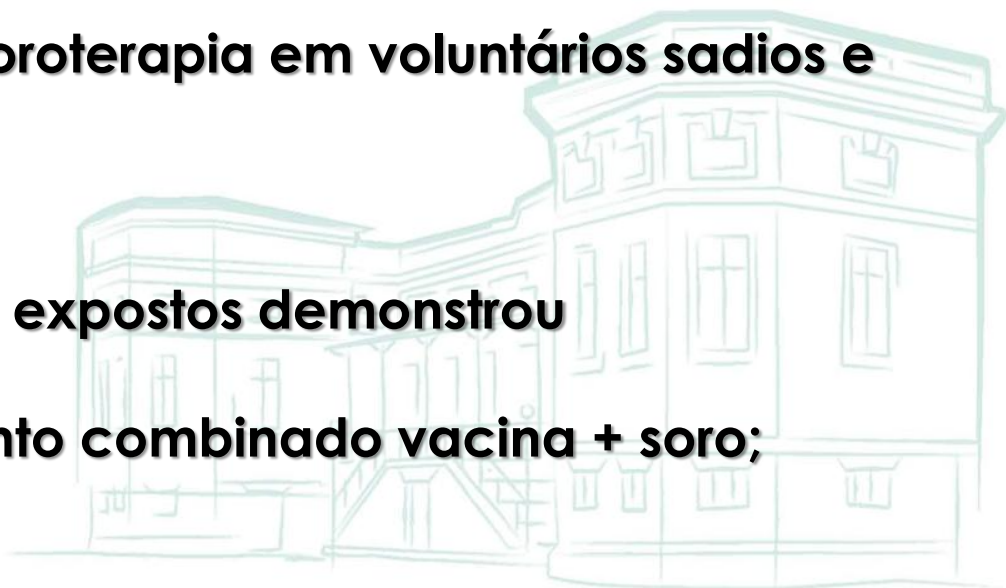
✚ 1885 - Louis Pasteur (1822 – 1895), aplica vírus da raiva atenuado em coelhos em Joseph Meister, de nove anos, que havia sido mordido por um cão raivoso. Em homenagem a Jenner dá o nome de “vacina”.





## Histórico

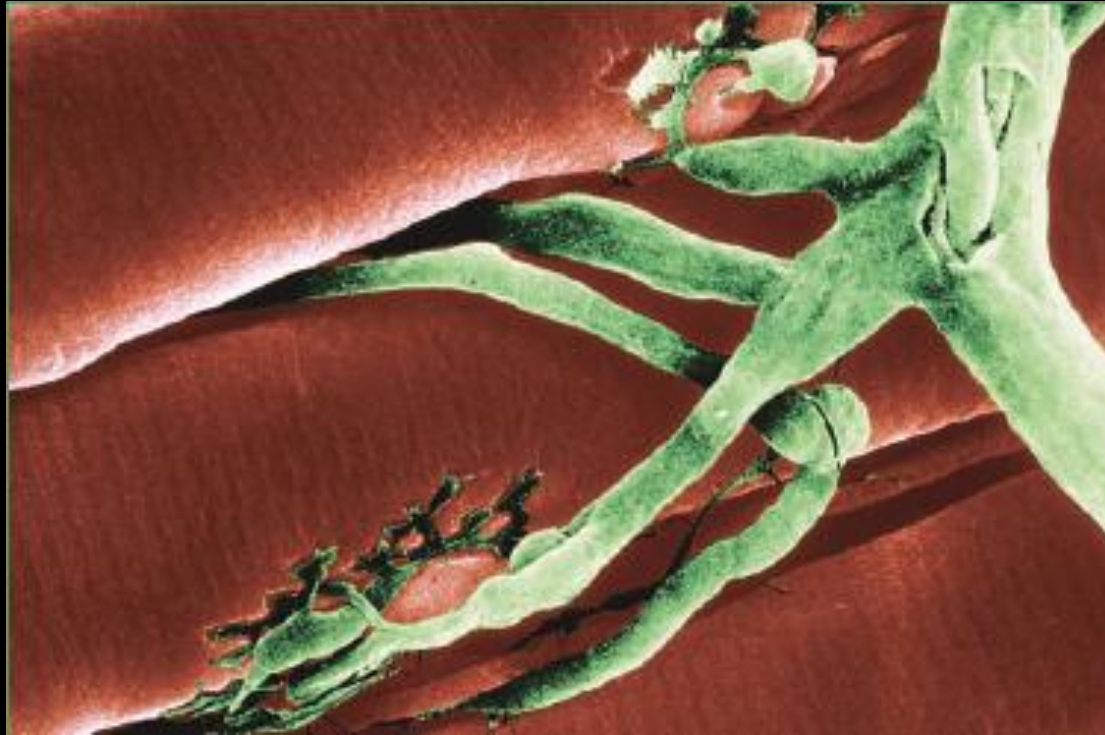
- **1890: Behring e Kitasato demonstram imunização passiva contra difteria;**
- **1890 – 1950: estudos pioneiros avaliam eficácia de soro antirrábico em animais e humanos;**
- **1950 – 1970: OMS avalia soroterapia em voluntários saudáveis e em expostos no Irã;**
- **1954: Ensaio clínico em 29 expostos demonstrou superioridade do tratamento combinado vacina + soro;**



# Raiva - Fisiopatogenia

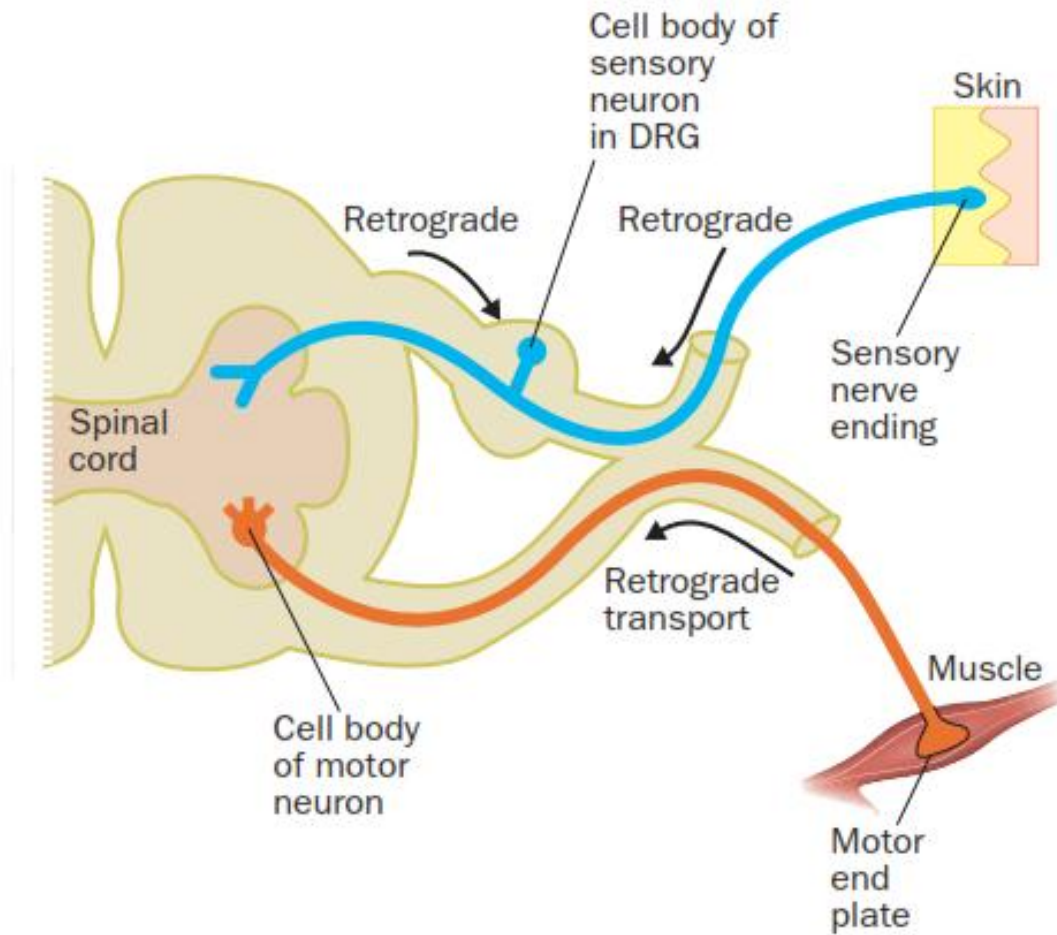
- O rabdovírus não faz viremia;
- Uma vez inoculado, replica em células musculares no local da inoculação, atingindo as placas mioneural e neurotendinal;
- Em seguida migra através dos axônios dos nervos periféricos, e em 60 a 72 horas, atinge os gânglios das raízes dorsais;

## Fotomicrografia eletrônica da junção mioneural



# Raiva - Fisiopatogenia

- É durante a replicação muscular que a conduta terapêutica pós-exposição inativa o vírus.
- Após penetração no nervo não há mais bloqueio ou inativação por anticorpo homólogo ou heterólogo.
- Da medula, o vírus invade todo o sistema nervoso central através de conexões sinápticas. A replicação cerebral é intensa.



# Raiva – Período de Incubação

- O período de incubação é muito variável, podendo ser de sete dias até meses, sendo descrito casos com anos desde a exposição identificada. **NÃO HÁ INTERVALO MÁXIMO DEFINIDO.**
- A maioria (90%) tem incubação de 30 a 90 dias, com média de 45 dias.
- Lesões em cabeça, pescoço, mãos e lambedura em mucosas estão associadas a menor período de incubação, pela riqueza da inervação e proximidade do SNC.



# Raiva – Período de Incubação

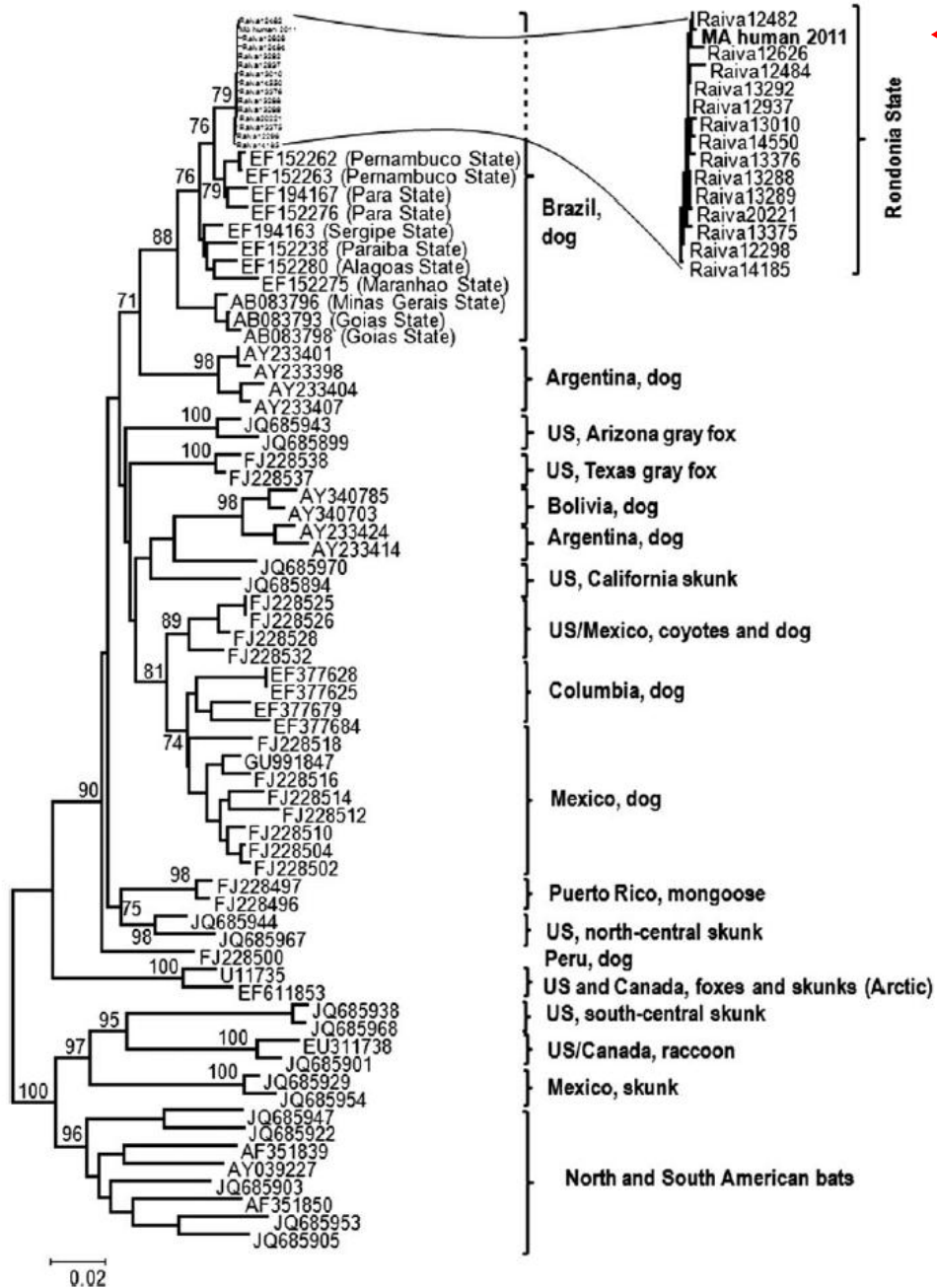
**Table 1** Incubation period of 131 rabies patients

Time (days)	%
< 20	9.92
20–29	26.71
30–39	14.50
40–49	12.98
50–59	9.92
60–69	6.87
70–79	3.82
80–89	3.82
90–99	1.53
> 100	9.92 (> 1 year in 2 cases)

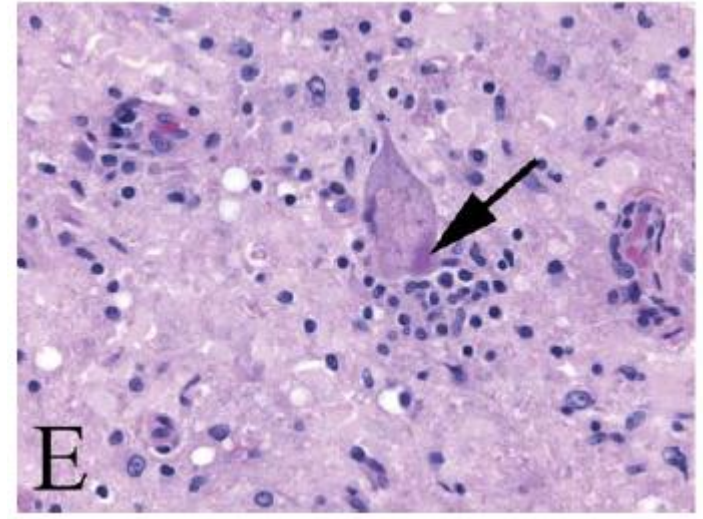
# Raiva – Período de Incubação

## Phylogenetic and epidemiologic evidence of multiyear incubation in human rabies.

- Brasileiro de 40 anos, residente em Massachusetts há oito anos, sem história de viagem desde a imigração, sem contato com animais.
- Apresentou quadro de raiva paralítica com 21 dias de pródromo e 28 dias de internação até o óbito.
- Diagnosticado Raiva na necropsia com posterior análise Filogenética.



Rondonia State



# Raiva – Período de Incubação

## Phylogenetic and epidemiologic evidence of multiyear incubation in human rabies.

- Análise filogenética identificou linhagem de vírus canino só encontrado em Rondônia, local de residência do paciente antes da imigração.
- História de contato com cão agressivo antes de imigrar, que foi morto pelo paciente com ferimento contuso (paulada). Sem história de mordida ou arranhão, mas contato com a carcaça.
- Conclusão: Raiva humana de origem canina com 8 anos de incubação;
- Observar prodromo arrastado e história de uso de corticóide (?);

TIPO DE EXPOSIÇÃO	CONDIÇÕES DO ANIMAL AGRESSOR		
	Cão ou gato sem suspeita de raiva no momento da agressão	Cão ou gato clinicamente suspeito de raiva no momento da agressão	Cão ou gato raivoso, desaparecido ou morto Animais silvestres <sup>3</sup> (inclusive os domiciliados) Animais domésticos de interesse econômico ou de produção
<b>Contato Indireto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lavar com água e sabão.</li> <li>Não tratar.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lavar com água e sabão.</li> <li>Não tratar.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lavar com água e sabão.</li> <li>Não tratar.</li> </ul>
<b>Acidentes Leves</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ferimentos superficiais, pouco extensos, geralmente únicos, em tronco e membros (exceto mãos e polpas digitais e planta dos pés); podem acontecer em decorrência de mordeduras ou arranhaduras causadas por unha ou dente.</li> <li>Lambadura de pele com lesões superficiais.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lavar com água e sabão.</li> <li>Observar o animal durante 10 dias após a exposição<sup>1</sup>.</li> <li>Se o animal permanecer sadio no período de observação, encerrar o caso.</li> <li>Se o animal morrer, desaparecer ou se tornar raivoso, administrar 5 doses de vacina (dias 0, 3, 7, 14 e 28).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lavar com água e sabão.</li> <li>Iniciar esquema profilático com 2 (duas) doses, uma no dia 0 e outra no dia 3.</li> <li>Observar o animal durante 10 dias após a exposição<sup>1</sup>.</li> <li>Se a suspeita de raiva for descartada após o 10º dia de observação, suspender o esquema profilático e encerrar o caso.</li> <li>Se o animal morrer, desaparecer ou se tornar raivoso, completar o esquema até 5 (cinco) doses. Aplicar uma dose entre o 7º e o 10º dia e uma dose nos dias 14 e 28.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lavar com água e sabão.</li> <li>Iniciar imediatamente o esquema profilático com 5 (cinco) doses de vacina administradas nos dias 0, 3, 7, 14 e 28.</li> </ul>
<b>Acidentes Graves</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ferimentos na cabeça, face, pescoço, mãos, polpas digitais e/ou planta do pé.</li> <li>Ferimentos profundos, múltiplos ou extensos, em qualquer região do corpo.</li> <li>Lambadura de mucosas.</li> <li>Lambadura de pele onde já existe lesão grave.</li> <li>Ferimento profundo causado por unha de animal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lavar com água e sabão.</li> <li>Observar o animal durante 10 dias após exposição<sup>1,2</sup>.</li> <li>Iniciar esquema profilático com duas doses uma no dia 0 e outra no dia 3.</li> <li>Se o animal permanecer sadio no período de observação, encerrar o caso.</li> <li>Se o animal morrer, desaparecer ou se tornar raivoso, dar continuidade ao esquema profilático, <b>administrando o soro<sup>3,4</sup></b> e completando o esquema até 5 (cinco) doses. Aplicar uma dose entre o 7º e o 10º dia e uma dose nos dias 14 e 28.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lavar com água e sabão.</li> <li>Iniciar o esquema profilático com soro<sup>3</sup> e 5 doses de vacina nos dias 0, 3, 7, 14 e 28.</li> <li>Observar o animal durante 10 dias após a exposição.</li> <li>Se a suspeita de raiva for descartada após o 10º dia de observação, suspender o esquema profilático e encerrar o caso.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lavar com água e sabão.</li> <li>Iniciar imediatamente o esquema profilático com soro<sup>3</sup> e 5 (cinco) doses de vacina administradas nos dias 0, 3, 7, 14 e 28.</li> </ul>

Type of exposure	Criteria	Action
No exposure <sup>a</sup>	Touching animals or licks on intact skin	No treatment
Minor exposure WHO Category II	Nibbling (tooth contact) with uncovered skin, or minor scratches or abrasions without bleeding	Start vaccine immediately
Major exposure WHO Category III	Single or multiple bites or scratches that break the skin, or licks on broken skin, or licks or saliva on mucosae, or physical contact with bats	Immediate rabies immunoglobulin and vaccine
Severe exposure WHO Category III	Bites on the head, neck hands or multiple bites	Immediate rabies immunoglobulin is mandatory with vaccine

For all cases:

Stop treatment if the dog or cat remains healthy for 10 days.

Stop treatment if animal's brain proves negative for rabies by appropriate investigation.

This scheme is a modification of WHO recommendations.<sup>72</sup>

<sup>a</sup> The confusing term 'WHO Category I' should be avoided as misunderstanding leads to unnecessary treatment.

# Esquemas de Vacinação Anti Rábica

Regimen Name	Clinic visits required	Schedule of visits (day)	Injections per visit	Vials opened/ accessed per PEP course	Volume of vaccine used for 1 course of PEP (mL)**	Route of administration	Approval status
Essen 5-dose	5	0,3,7,14,28	1,1,1,1,1	5	5 (2.5)*	IM	WHO 1992-
Essen 4-dose	4	0,3 7,14	1,1,1,1	4	4 (2)*	IM	ACIP 2009-
Zagreb	3	0,7,21	2,1,1	4	4 (2)*	IM	WHO 1992-
Thai Red Cross ID	5	0,3,7,28,90	2,2,2,1,1	5	0.8	ID	WHO 1992
Updated Thai Red Cross ID	4	0,3,7,28	2,2,2,2	4	0.8	ID	WHO 2005-
4-site ID	4	0,7,28,90	4,2,1,1	4	0.8-0.9	ID	Not yet approved
1-week ID	3	0,3,7	4,4,4	3	1.2-1.5	ID	Not yet approved

# Assessing the relationship between antigenicity and immunogenicity of human rabies vaccines when administered by intradermal route

Results of a metaanalysis

Regimen	Schedule	Total cohorts	Vaccines (cohorts)
Updated TRC	(2-2-2-0-2)	5	Rabipur (2)
			Verorab (1)
			Indirab (2)
TRC	(2-2-2-0-1-1)	7	Rabipur (4)
			Verorab (3)
8 site	(8-0-4-0-1-1)	2	Rabipur (2)
4 site	(4-0-2-0-1-1 & 4-4-4-0-1-1)	4	Rabipur (2)
			Verorab (1)
			MIRV (1)
KIMS	(2-2-2-2-2)	1	Rabipur (1)

Note: **RVNA Method:** RFFIT (15 cohorts); MNT (4 cohorts).



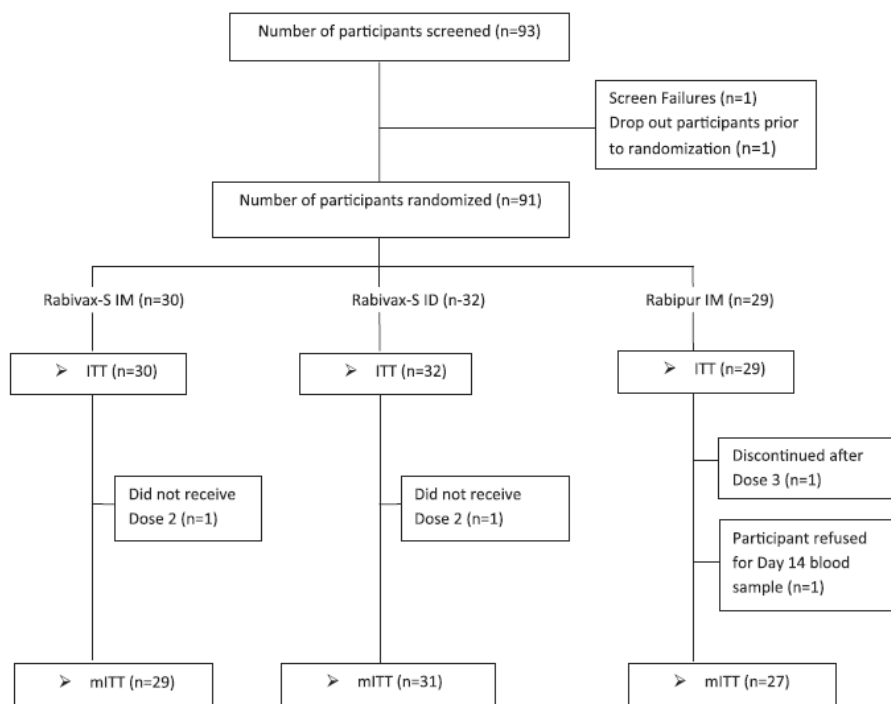


## Conclusão:

Não havia relação entre a quantidade de antígeno aplicada e os níveis de anticorpos alcançados;

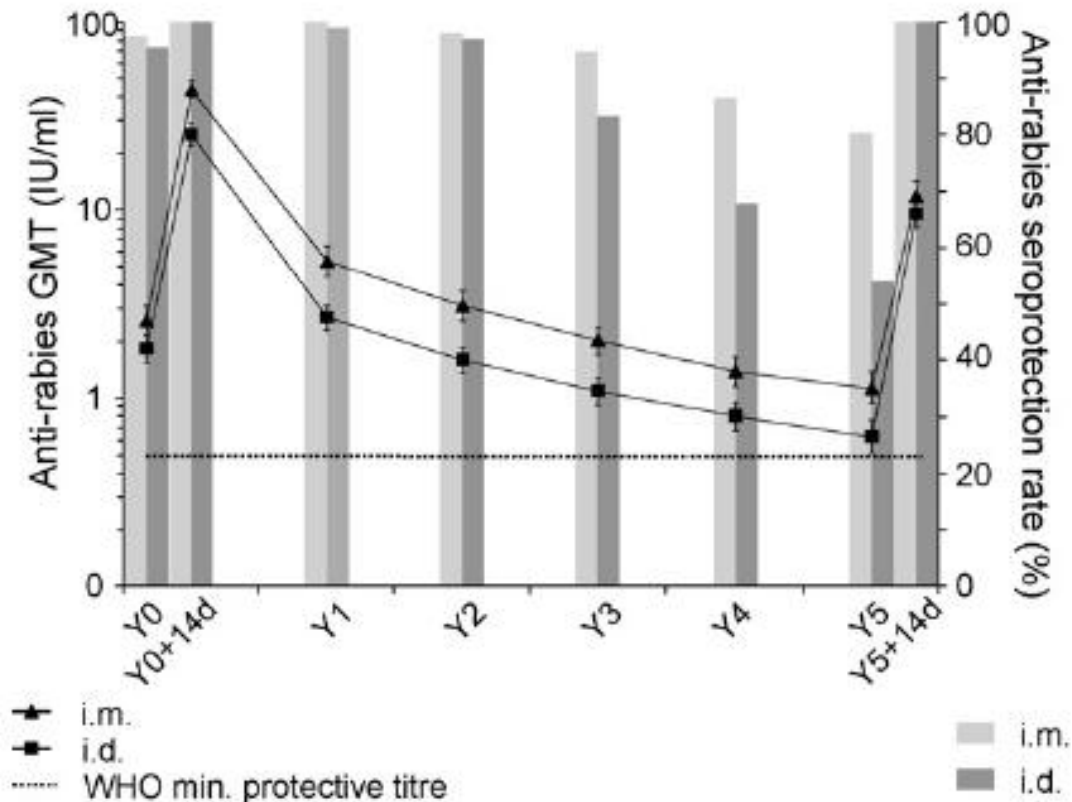
# A randomized non-inferiority clinical study to assess post-exposure prophylaxis by a new purified vero cell rabies vaccine (Rabivax-S) administered by intramuscular and intradermal routes ☆

Vaccine 34 (2016) 4820–4826



Day	Rabivax-S ID + HRIG (N = 27)	
	GMC (IU/mL)	Seroresponse (%)
Day 0	0.25 (0.25, 0.25)	0 (0.00, 11.22)
Day 7	1.34 (0.89, 2.02)	100 (88.43, 100.00)
Day 14	19.46 (16.03, 23.62)	100 (88.78, 100.00)
Day 28	23.20 (18.89, 28.49)	100 (88.43, 100.00)
Day 42	24.38 (19.77, 30.08)	100 (88.43, 100.00)

# Long-term anti-rabies antibody persistence following intramuscular or low-dose intradermal vaccination of young Vietnamese children



# Reducing Cost of Rabies Post Exposure Prophylaxis: Experience of a Tertiary Care Hospital in Pakistan

Naseem Salahuddin<sup>1\*</sup>, M. Aftab Gohar<sup>2</sup>, Naila Baig-Ansari<sup>3</sup>

- 9500 Tratamentos ID analisados
- Seguro e eficaz
- Reduziu custo em 1/5



# Postexposure Rabies Prophylaxis Completed in 1 Week: Preliminary Study

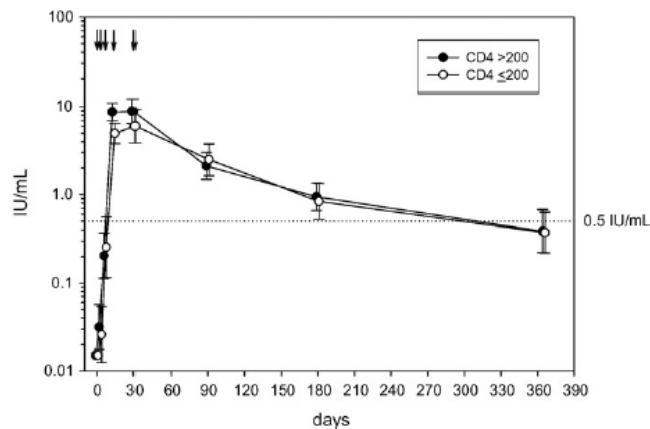
Clinical Infectious Diseases 2010;50:56–60

- Esquema 4-4-4 (0, 3, 7);
- Imunogenicidade equivalente;
- Volume final de vacina utilizada maior

# Failure of Multiple-Site Intradermal Postexposure Rabies Vaccination in Patients with Human Immunodeficiency Virus with Low CD4<sup>+</sup> T Lymphocyte Counts

Clinical Infectious Diseases 2001;33:e122–4

Antibody response to an eight-site intradermal rabies vaccination in patients infected with Human Immunodeficiency Virus



Vaccine 27 (2009) 4350–4354

Neutralizing antibody response after intradermal rabies vaccination in hemodialysis patients

Vaccine 28 (2010) 2385–2387

## Case Report

.....

# **Paralytic rabies following cat scratch and intra-dermal anti-rabies vaccination**

Journal of Pediatric Neurosciences / Volume 9 / May-Aug / 2014

*“Although our patient had grade III cat scratch for which RIG is strongly recommended, she only received the vaccine in the deltoid region without RIG. This was most probably the cause of vaccine failure.”*



# Soroterapia Antirrábica

- 1. Justificativa**
2. Produtos Disponíveis
3. Administração
4. Eventos Adversos



# Imunização Passiva contra a Raiva Humana

## **Vantagens**

- Velocidade no início da ação;
- Independência da resposta do hospedeiro;

## **Desvantagens**

- Ausência de memória e pequena meia-vida;
- Reatogenicidade;

# Indicações de Imunização passiva contra Raiva

- Acidentes graves por cães e gatos suspeitos ou não observáveis;
- Acidentes graves por animais silvestres;
- Acidentes com morcegos;

TIPO DE EXPOSIÇÃO	CONDIÇÕES DO ANIMAL AGRESSOR		
	Cão ou gato sem suspeita de raiva no momento da agressão	Cão ou gato clinicamente suspeito de raiva no momento da agressão	Cão ou gato raivoso, desaparecido ou morto Animais silvestres <sup>3</sup> (inclusive os domiciliados) Animais domésticos de interesse econômico ou de produção
<b>Contato Indireto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lavar com água e sabão.</li> <li>Não tratar.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lavar com água e sabão.</li> <li>Não tratar.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lavar com água e sabão.</li> <li>Não tratar.</li> </ul>
<b>Acidentes Leves</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ferimentos superficiais, pouco extensos, geralmente únicos, em tronco e membros (exceto mãos e polpas digitais e planta dos pés); podem acontecer em decorrência de mordeduras ou arranhaduras causadas por unha ou dente.</li> <li>Lambadura de pele com lesões superficiais.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lavar com água e sabão.</li> <li>Observar o animal durante 10 dias após a exposição<sup>1</sup>.</li> <li>Se o animal permanecer sadio no período de observação, encerrar o caso.</li> <li>Se o animal morrer, desaparecer ou se tornar raivoso, administrar 5 doses de vacina (dias 0, 3, 7, 14 e 28).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lavar com água e sabão.</li> <li>Iniciar esquema profilático com 2 (duas) doses, uma no dia 0 e outra no dia 3.</li> <li>Observar o animal durante 10 dias após a exposição<sup>1</sup>.</li> <li>Se a suspeita de raiva for descartada após o 10º dia de observação, suspender o esquema profilático e encerrar o caso.</li> <li>Se o animal morrer, desaparecer ou se tornar raivoso, completar o esquema até 5 (cinco) doses. Aplicar uma dose entre o 7º e o 10º dia e uma dose nos dias 14 e 28.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lavar com água e sabão.</li> <li>Iniciar imediatamente o esquema profilático com 5 (cinco) doses de vacina administradas nos dias 0, 3, 7, 14 e 28.</li> </ul>
<b>Acidentes Graves</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ferimentos na cabeça, face, pescoço, mãos, polpas digitais e/ou planta do pé.</li> <li>Ferimentos profundos, múltiplos ou extensos, em qualquer região do corpo.</li> <li>Lambadura de mucosas.</li> <li>Lambadura de pele onde já existe lesão grave.</li> <li>Ferimento profundo causado por unha de animal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lavar com água e sabão.</li> <li>Observar o animal durante 10 dias após exposição<sup>1,2</sup>.</li> <li>Iniciar esquema profilático com duas doses uma no dia 0 e outra no dia 3.</li> <li>Se o animal permanecer sadio no período de observação, encerrar o caso.</li> <li>Se o animal morrer, desaparecer ou se tornar raivoso, dar continuidade ao esquema profilático, <b>administrando o soro<sup>3,4</sup></b> e completando o esquema até 5 (cinco) doses. Aplicar uma dose entre o 7º e o 10º dia e uma dose nos dias 14 e 28.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lavar com água e sabão.</li> <li>Iniciar o esquema profilático com soro<sup>3</sup> e 5 doses de vacina nos dias 0, 3, 7, 14 e 28.</li> <li>Observar o animal durante 10 dias após a exposição.</li> <li>Se a suspeita de raiva for descartada após o 10º dia de observação, suspender o esquema profilático e encerrar o caso.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lavar com água e sabão.</li> <li>Iniciar imediatamente o esquema profilático com soro<sup>3</sup> e 5 (cinco) doses de vacina administradas nos dias 0, 3, 7, 14 e 28.</li> </ul>

# Produtos disponíveis para a imunização passiva

- Soro heterólogo equino (ERIG)
- Solução concentrada e purificada de anticorpos, preparada em eqüídeos imunizados contra o vírus da raiva
- O soro deve ser conservado entre +2° a +8°C;
- Dose: 40 IU/kg
- Apresentação: 1000UI/5ml.

Ex: adulto 60kg - 12ml

## **Contra-indicações – ERIG**

- a) ocorrência e gravidade de quadros anteriores de hipersensibilidade;**
- b) uso prévio de imunoglobulinas de origem equídea**
- c) a existência de contatos freqüentes com animais, principalmente com eqüídeos, por exemplo nos casos de contato profissional (veterinários) ou por lazer.**

# **Produtos disponíveis para a imunização passiva**

- **Imunoglobulina humana hiperimune (HRIG)**
- **Solução concentrada e purificada de anticorpos**
- **Preparada a partir de hemoderivados de indivíduos imunizados com antígeno rábico**
- **Mais seguro que o soro anti-rábico, de produção limitada, baixa disponibilidade e alto custo**

# Composição e Apresentação - HRIG

+ Deve ser conservada entre + 2° e + 8° C, protegida da luz;

+ Dose: 20 UI/kg

+ Apresentada sob a forma liofilizada em frasco-ampola com 150 UI (1 ml), 300 UI (2 ml) e 1.500 UI (10 ml).

Ex: Adulto 60kg – 8ml

# Indicações - HRIG

- ✚ **peessoas com alto risco de anafilaxia;**
- ✚ **peessoas que já tenham tido reação de hipersensibilidade após haverem recebido qualquer soro heterólogo.**





# Administração

- 1) Administrar a soroterapia em ambiente hospitalar
- 2) Acesso venoso
- 3) Material para PCR
- 4) Medicação (prometazina, hidrocortisona, beta agonista)
- 5) Adrenalina (1:1000)
- 6) Local para observação





# Administração

## Teste de Sensibilidade ao soro

- **Baixo valor preditivo**
- **Abandonado pela OMS em 2007**
- **Não recomendado pelo MS**





# Administração

**Pré medicação:**

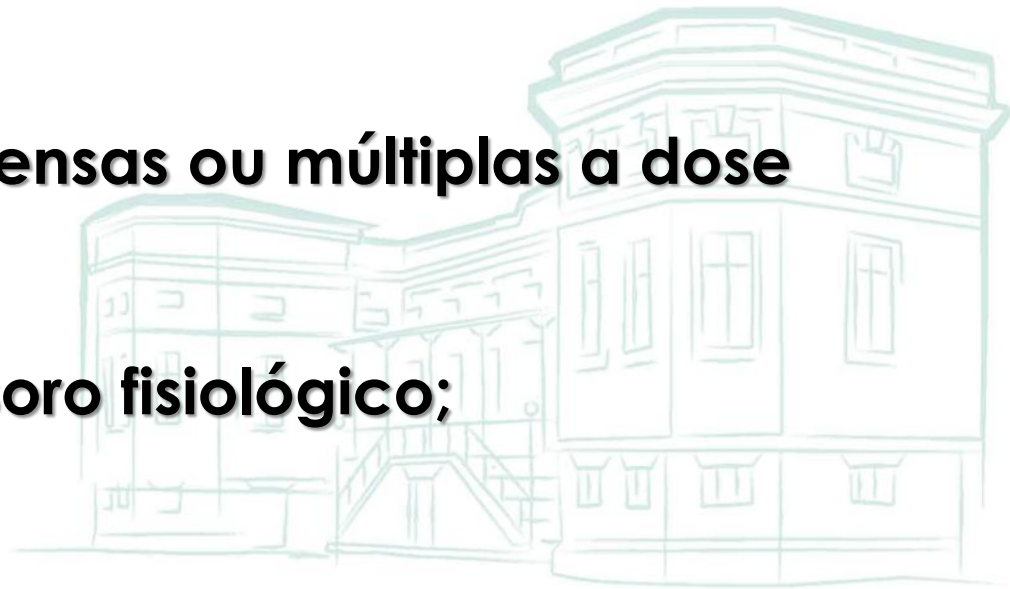
- 1) Bloqueador H1 – Prometazina, dexclorfeniramina**
- 2) Bloqueador H2 – Ranitidina, cimetidina**
- 3) Corticóide – Hidrocortisona**





# Administração da Soroterapia

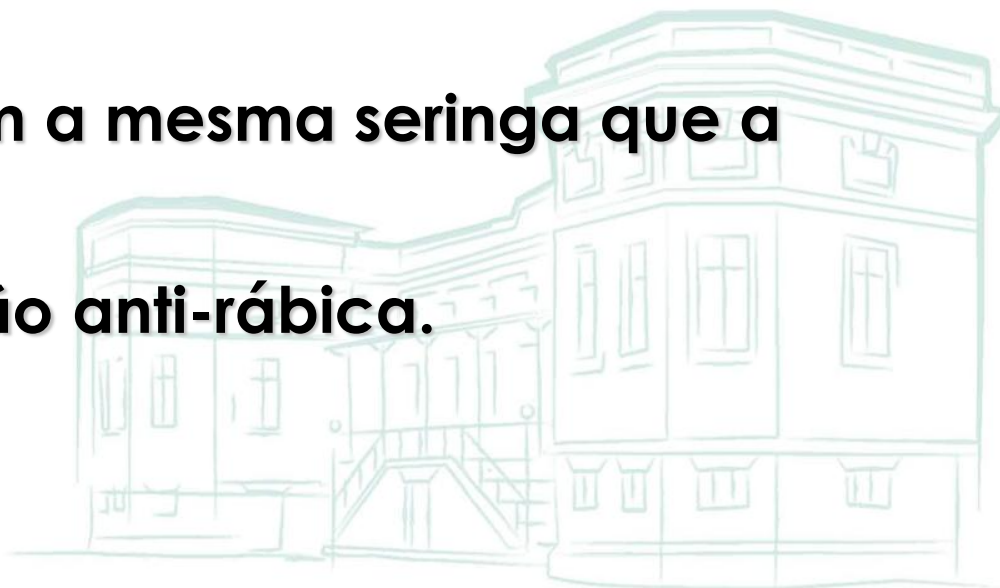
- **Infiltrar nas lesões a maior quantidade possível da dose do soro ou imunoglobulina;**
- **Para lesões muito extensas ou múltiplas a dose pode ser diluída em soro fisiológico;**





# Administração da Soroterapia

- ✚ A quantidade restante de soro deve ser aplicada por via intramuscular, na região glútea;
- ✚ Nunca aplicar soro com a mesma seringa que a utilizada para a vacinação anti-rábica.







## Wound management





## Wound management







**Quadro 1.** Seleção do local de aplicação de IM e volume máximo a ser administrado, segundo faixa etária.

<b>IDADE</b>	<b>DELTÓIDE</b>	<b>VENTRO- GLÚTEO</b>	<b>DORSO- GLÚTEO</b>	<b>VASTO LATERAL</b>
<b>Prematuros</b>	-	-	-	0,5 ml
<b>Neonatos</b>	-	-	-	0,5 ml
<b>Lactentes</b>	-	-	-	1,0 ml
<b>Crianças de 3 a 6 anos</b>	-	1,5 ml	1,0 ml	1,5 ml
<b>Crianças de 6 a 14 anos</b>	0,5 ml	1,5 – 2,0 ml	1,5 – 2,0 ml	1,5 ml
<b>Adolescentes</b>	1,0 ml	2,0 – 2,5 ml	2,0 – 2,5 ml	1,5 – 2,0 ml
<b>Adultos</b>	1,0 ml	4,0 ml	4,0 ml	4,0 ml

Fontes: Malkin B. Are techniques used for intramuscular injection based on research evidence?

Nursing times 2008;105(50/51):48-51.<sup>1</sup>

Bork AMT. Enfermagem baseada em evidências – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.<sup>4</sup>



- **Quando não se dispuser do soro em sua dose total, aplicar a parte disponível.**
- **Iniciar imediatamente a vacinação e administrar o restante do soro recomendado até 7 dias (3ª dose) da vacinação.**



**Table 1. Emergency Physician Compliance with WHO and ACIP Guidelines Regarding RIG Administration During a 50-Month Period (Chi-square Test-of-trend)**

Year	Patients Receiving RIG	Prevalence of Those Receiving RIG According to WHO & ACIP (1999) Guidelines
1996	32	37.4%
1997	19	52.6%
1998	27	51.9%
1999	22	36.3%
2000 (Jan–Feb)	10	40%

$p > 0.975$  (Chi-square test-of-trend).

WHO = World Health Organization; ACIP = Advisory Committee on Immunization Practices; RIG = rabies immune globulin.



- **Evitar suturas – segunda intenção em até 3 dias.**
- **Se necessário aproximar, realizar algumas horas após administração do soro;**





- **O uso do soro não é necessário quando o paciente recebeu esquema profilático completo;**
- **Exceções: pacientes imunodeprimidos ou com dúvidas com relação ao esquema profilático anterior;**





## Relato de 193 atendimentos após exposição comprovada a animal raivoso, com 291 dias de seguimento – Filipinas, 2009

**Table 1**  
Location of bites by dFAT-positive animals.

		Single bite <sup>a</sup>	Multiple bites <sup>a</sup>
Head	Face	7 <sup>b</sup>	10
Arm	Arm	4	6
	Upper arm	2	0
	Lower arm	1	3
	Wrist	1	3
	Hand	29	31
Trunk	Thorax	1	2
	Back	0	2
	Abdomen	0	0
	Buttocks	1	2
Leg	Leg	23	25
	Upper leg	6	8
	Lower leg	0	1
	Knee	3	0
	Ankle	2	0
	Foot	11	9
Total		91	102

<sup>a</sup> Reference to number of persons.

<sup>b</sup> Including one case of licking on oral mucosae.

**Table 2**  
Local wound care.

Local wound care	Number (%)
None	2 (1%)
Soap and water	179 (93%)
Antiseptic	57 (29.5%)
Other treatment <sup>a</sup>	51 (26.4%)

<sup>a</sup> Garlic, terramycin, coin, onion, sugar, horn of deer/carabao, coconut oil, *kalamansi*.

## Relato de 193 atendimentos após exposição comprovada a animal raivoso, com 291 dias de seguimento – Filipinas, 2009

**Table 3**  
pERIG administration.

	Single bite	Multiple bite
Infiltration around bite	24 (26%)	51 (50%)
Infiltration around bite, remaining intramuscular	66 (73%)	51 (50%)
Total	90	102

**Table 4**  
Quantity of pERIG infiltration in different bites.

Infiltration around wound(s)	Single bite	Multiple bites
<10%	7	1
11–25%	15	6
26–50%	23	20
51–74%	15	21
75–99%	6	3
100%	24	51
Total	90	102

## Relato de 193 atendimentos após exposição comprovada a animal raivoso, com 291 dias de seguimento – Filipinas, 2009

**Table 5**

Interval between exposure and different treatments.

Interval	<i>n</i>	Mean ± SD (days)
Exposure vs. wound cleansing	191	0.005 (±0.72)
Exposure vs. pERIG infiltration	193	4.17 (±5.06)
Exposure vs. first rabies vaccination	193	2.39 (±4.39)
Exposure vs. other treatment	176	2.47 (±4.42)
First rabies vaccination vs. pERIG infiltration	191	1.83 (±2.59)

- 1 óbito por raiva – Criança de 6 anos, tratamento oportuno, lesão em lábio.

# Failure of Postexposure Treatment of Rabies in Children

**Henry Wilde, Siriwan Sirikawin, Arunee Sabcharoen,  
Darika Kingnate, Terapong Tantawichien,  
Patrikiri A. L. Harischandra, Narongsak Chaiyabutr,  
D. G. H. de Silva, Lakkumar Fernando,  
J. B. Liyanage, and Visith Sitprija**

*From the Queen Saovabha Memorial Institute, Department of Medicine,  
Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand; Bamrasnaradura  
Infectious Disease Hospital, Nonthaburi, Thailand; Ministry of Public  
Health of Thailand and Faculty of Tropical Pediatrics, Mahidol  
University, Bangkok, Thailand; and the Veterinary Health Services,  
Ministry of Health, Colombo, Sri Lanka*

Caso 1 – Criança de 6 anos, lesão lacerada em face por mordedura canina. Vacina 0, 3, 7 e ERIG em glúteo. Óbito por encefalite no D12.

Caso 2 – Criança de 9 anos, 12 lesões em cabeça e braços. Recebeu vacina 0, 3, 7, 14 e ERIG infiltrado em algumas lesões mas não todas.

Caso 3 – Criança de 4 anos, 2 grandes lacerações em face. Recebeu vacina esquema Zagreb (2 -1 -1) e ERIG em glúteo. Óbito 37 dias após acidente.

Caso 4 – Criança de 6 anos, com lesões em lábio, cabeça, braço e perna. Recebeu vacina 0, 3, 7 e tratamento cirúrgico das lesões. HRIG 24h após procedimento. Óbito 17 dias após acidente.

Caso 5 – Criança de 2 anos, lesões em face, orelha, boca e nariz.

# Eventos adversos

## **Manifestações Locais:**

**Dor, edema, hiperemia febre e, raramente, abscesso. São as manifestações mais comuns, normalmente de caráter benigno.**

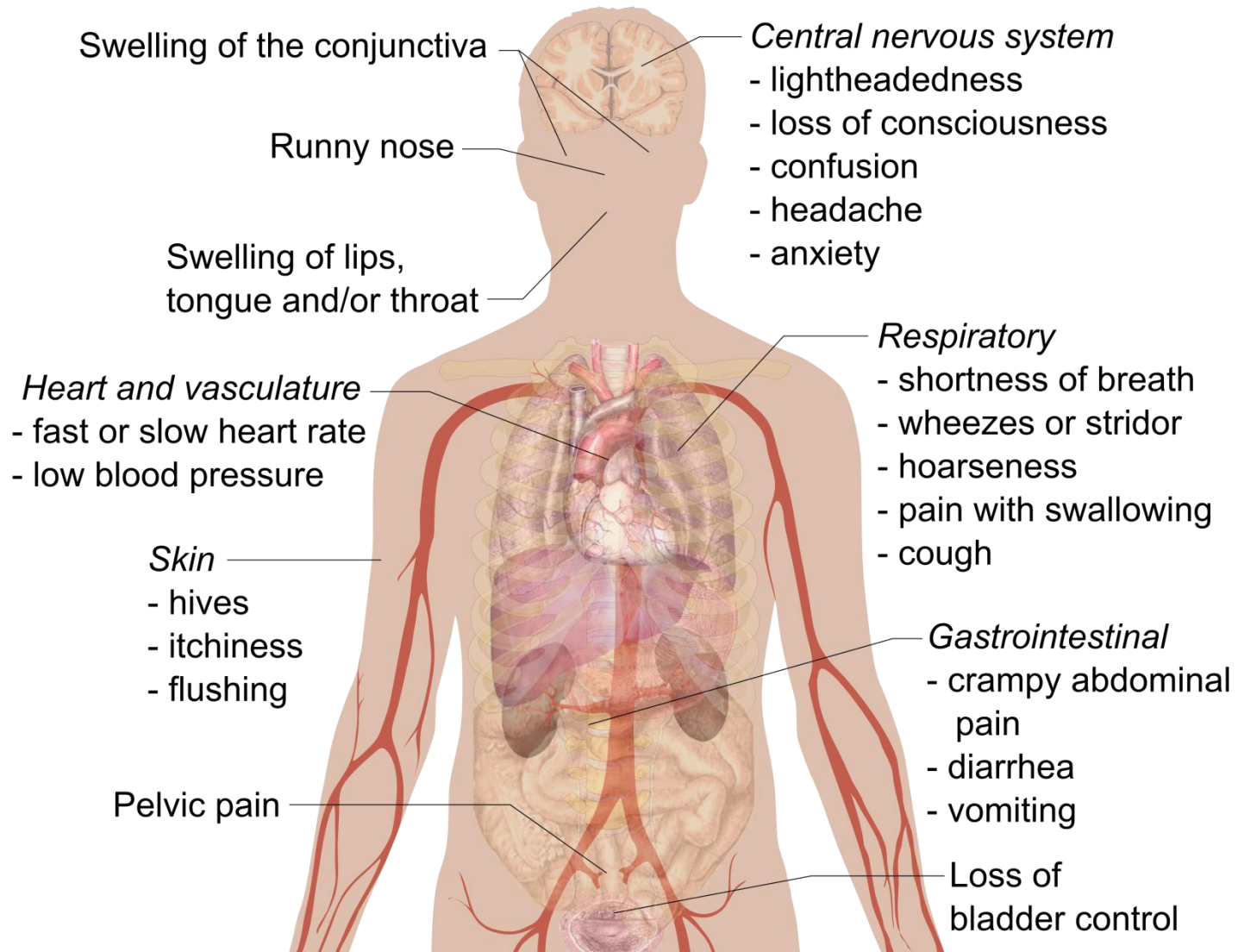
## **Tratamento:**

**Cuidados locais (gelo) e sintomáticos**

# Eventos adversos

- **Manifestações Imediatas: Anafilaxia.**
- **Rara, pode ocorrer nas primeiras duas horas após a aplicação.**
- **Formigamento nos lábios, palidez, urticária, angioedema, dispneia, estridor, diarreia, dor abdominal, hipotensão e perda da consciência.**

# Signs and symptoms of Anaphylaxis







## REAÇÃO ANAFILÁTICA?

⇓  
**ABCDE**  
⇓

Vias Aéreas, Respiração, Circulação,  
Desorientação, Exposição

Diagnóstico – buscar por:

- Início agudo da doença
- Risco de morte por problemas na permeabilidade das vias aéreas e/ou respiração e/ou distúrbios circulatórios
- Mudanças na pele/mucosas

⇓

- Chamar por ajuda
- Manter paciente deitado
- Elevar pernas do paciente

⇓

Prioridade

(Primeira Linha) Tratamento Primário

Adrenalina intramuscular

Seringa insulina, agulhas  
para injeção intramuscular

Adrenalina intramuscular Doses\*  
Músculo Vasto Lateral

> 12 anos: 500 µg intramuscular\* 0,5 ml  
6-12 anos: 250 µg 0,25 ml  
6m-6 anos: 120 µg 0,12 ml  
<6m: 50 µg 0,05 ml

Reavaliar em 5'      Repetir SN

\*Se pré-púbere 300 µg  
(paciente com peso entre 35-40 kg)

Estabelecer Via Aérea

Alto Fluxo O<sub>2</sub>  
SF 0,9% - Rápido!  
Adultos 500 – 1000 ml  
Crianças 20 mL/kg

Monitorização

Oximetria de pulso  
Eletrocardiograma  
Pressão Arterial

Segunda Linha

Após Adrenalina/Medidas iniciais

Outras drogas

Anti-histamínicos  
Corticoides

Broncodilatadores (via inalatória/intravenosa)  
Vasopressores (noradrenalina, vasopressina, metaraminol)  
Antagonistas bloqueadores β-adrenérgicos (glucagon)

Doses e vias de administração de anti-histamínicos (anti-H1) e corticosteroides na anafilaxia.

Droga	Via de administração	Idade	Dose
Difenidramina	EV, IM ou VO	Adultos Crianças	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 25-50 mg</li> <li>• 0,5 -1 mg/kg</li> </ul>
Prometazina	IM e EV em casos graves	Adultos > 2 anos*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 50 mg</li> <li>• 0,5 mg/kg/dose máx 10 kg</li> </ul>
Hidrocortisona	IM ou EV	Adultos e < 12 anos 6-12 anos 6 meses-6 anos < 6 meses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 200 mg</li> <li>• 100 mg</li> <li>• 50 mg</li> <li>• 25 mg</li> </ul>
Metilprednisona	EV	Adultos e crianças	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1-2 mg/kg/dose max 60-80 mg</li> </ul>
Prednisona	VO	Crianças e adultos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1-2 mg/kg/dose max 60-80 mg</li> </ul>

# Eventos adversos

- Respiratórias: estridor (edema de laringe), sibilos (broncoespasmo), dispnéia e cianose.

## Tratamento:

- Manutenção de vias aéreas
- Oxigenoterapia e agonistas beta 2
- Anti-histamínicos (H1 e H2) e aminofilina
- Corticoesteróides

# Eventos adversos

- Cardiovasculares:

Pulso fino, hipotensão e arritmias

## Tratamento:

- Adrenalina em dripping
- Volume
- Aminas simpaticomiméticas (dopamina)
- Observação (24h)

# Eventos adversos

- Cutâneas:

Prurido, exantema, urticária e angioedema

## Tratamento:

- Adrenalina IM
- Bloqueador H1
- Bloqueador H2

# Eventos adversos

- **Manifestações Tardias:** Ocorrem até a segunda semana após aplicação do soro.

**Doença do Soro** - edema e eritema no local, febre, mioartralgia (poliartrite serosa), astenia, cefaléia, surdores, desidratação, exantema máculo-papular pruriginoso, infartamento ganglionar, vasculite e nefrite.

- **Tratamento:** Anti-histamínicos, aspirina ou NSAID's e corticoesteróides.



# Eventos adversos

- **Manifestações Tardias:** Ocorrem até a segunda semana após aplicação do soro.

**Reação de Arthus** – vasculite local com necrose, dor, tumefação, rubor, úlceras profundas.

- **Tratamento:** Cuidados locais.





# Eventos adversos - ERIG

**Table 1** Adverse reactions to equine rabies immune globulin (Berna)

Reaction	Number	Percentage
Total, adverse reactions	20/323	6.19
Local reactions at injection sites	14/323	4.33
Urticaria, generalized	13/323	4.02
Erythematous rashes	13/323	4.02
Fever	5/323	1.54
Arthralgia	9/323	2.78
Arthritis	None	
Exacerbation of asthma in atopic patients	4/323	1.23
Anaphylaxis	None	
Treatment with:		
Antihistamines	12/323	3.71
Analgesics	8/323	2.47
Steroids	None	

# Eventos adversos - ERIG

**Table 1** Reaction of patients to ERIG from the Central Research Institute, Kasauli

Type of reaction and treatment	Frequency (% total)
Total adverse reactions	2.4
Generalized urticaria <sup>a</sup>	0.4
Erythematous rashes	0.8
Fever	1.0
Arthralgia	Nil
Arthritis	Nil
Exacerbation of asthma in atopic patients	Nil
Anaphylaxis <sup>b</sup>	0.2
Antihistamine treatment <sup>a</sup>	0.4
Steroid treatment <sup>b</sup>	0.2

<sup>a</sup>Complete recovery within 3–4 days

<sup>b</sup>Only one case of anaphylaxis was observed in 4 years, with complete recovery after steroid therapy within 24 h

# Eventos adversos - HRIG

The number of HRIG reactive patients (January 1997–April 2004)

Year	Total patients receiving HRIG	Allergic reactions	%
1997	2449	0	0.000
1998	1484	4	0.269
1999	1783	3	0.168
2000	724	–	0.000
2001	455	–	0.000
2002	1221	1	0.081
2003	471	5	1.061
2004 (January–April)	150	2	1.333
Total	8737	15	0.183

# Eventos adversos - HRIG

## Signs and symptoms

---

Pruritic rash	11
Urticaria	15
Angioedema	1
Joint pain	1
Myalgia	2
Fever	4
Headache	1

---

## Time of onset of signs and symptoms

---

Day 0	4
Day 1	7
Day 2	3
Day 3	1

---





# Visão de Futuro

## Anticorpos Monoclonais

- **Mais eficaz – específico**
- **Mais seguro – Recombinante**
- **Maior disponibilidade**
- **Menor custo**
- **Sem problemas éticos**





# Contatos

**cerbino@fiocruz.br**

**3865 – 9544**

