

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

FABIANA MARIA ANDRADE BRITTO

**COMPARAÇÃO DA RESPOSTA IMUNE HUMORAL SEGUNDO VIA DE
APLICAÇÃO DA VACINA ANTIRRÁBICA NA PROFILAXIA DE PRÉ-
EXPOSIÇÃO DA RAIVA HUMANA**

UBERLÂNDIA

2019

FABIANA MARIA ANDRADE BRITTO

**COMPARAÇÃO DA RESPOSTA IMUNE HUMORAL SEGUNDO VIA DE
APLICAÇÃO DA VACINA ANTIRRÁBICA NA PROFILAXIA DE PRÉ-
EXPOSIÇÃO DA RAIVA HUMANA**

Trabalho equivalente apresentado ao Programa de Pós Graduação Mestrado Profissional em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador da Universidade Federal de Uberlândia, Instituto de Geografia (PPGAT), como requisito para obtenção do título de Mestre.

Área de Concentração: Saúde do Trabalhador.

Orientadora: Profa. Dra. Rosuita Fratari Bonito.

UBERLÂNDIA

2019

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

B862 2019	<p>Britto, Fabiana Maria Andrade, 1979- COMPARAÇÃO DA RESPOSTA IMUNE HUMORAL SEGUNDO VIA DE APLICAÇÃO DA VACINA ANTIRRÁBICA NA PROFILAXIA DE PRÉ- EXPOSIÇÃO DA RAIVA HUMANA [recurso eletrônico] / Fabiana Maria Andrade Britto. - 2019.</p> <p>Orientadora: Rosuila Fratari Bonito. Coorientador: Jean Ezequiel Limongi. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia, Pós-graduação em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador. Modo de acesso: Internet. Disponível em: http://dx.doi.org/10.14393/ufu.di.2019.2341 Inclui bibliografia.</p> <p>1. Geografia médica. I. Bonito, Rosuila Fratari, 1957-, (Orient.). II. Limongi, Jean Ezequiel, 1978-, (Coorient.). III. Universidade Federal de Uberlândia. Pós-graduação em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador. IV. Título.</p> <p>CDU: 910.1:61</p>
--------------	--

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:

Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091

Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074

**COMPARAÇÃO DA RESPOSTA IMUNE HUMORAL SEGUNDO VIA DE
APLICAÇÃO DA VACINA ANTIRRÁBICA NA PROFILAXIA DE PRÉ-
EXPOSIÇÃO DA RAIVA HUMANA**

Trabalho equivalente apresentado ao Programa de Pós Graduação Mestrado Profissional em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador da Universidade Federal de Uberlândia, Instituto de Geografia (PPGAT), como requisito para obtenção do título de Mestre.

Uberlândia, ____ de _____ de 2019

Profa. Dra. Rosuila Fratar Bonito - Orientadora
Faculdade de Medicina - Universidade Federal de Uberlândia

Prof. Dr. Jean Ezequiel Limongi – Co-orientador
Instituto de Geografia - Universidade Federal de Uberlândia

Profa. Dra. Daiane Silva Resende - Membro

*Dedico este trabalho a minha amada filha,
Helena Maria.*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, por me conceder, fé para acreditar, sabedoria nas minhas escolhas, coragem para enfrenta-las, força para não desistir, paciência para persistir e proteção para me amparar.

À minha professora orientadora, Rosuita Fratar Bonito, pelos ensinamentos, acolhida, paciência, dedicação, disponibilidade durante este período. Por ser, para mim, um exemplo de profissional e grande incentivadora para que eu continue no caminho da ciência.

À Universidade Federal de Uberlândia em especial ao Instituto de Geografia, por abrir as portas para que eu pudesse realizar este grande sonho.

Aos professores do Programa de Pós-graduação em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador – PPGAT por suas contribuições na minha formação acadêmica.

À Secretaria de Estado da Saúde por ter concedido o afastamento do meu trabalho necessário para que eu pudesse frequentar as aulas e desenvolver meu trabalho de pesquisa.

Aos colegas da Superintendência Regional de Saúde de Patos de Minas, por terem dado suporte na minha ausência, sendo parceiros, nos programas que eu referencio.

Ao Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM, em especial a Faculdade de Medicina Veterinária, por ter aberto as portas para mim, permitindo acesso a sua área física, documentos e equipamentos da forma mais solícita que eu já vi.

Ao Guilherme, por ter sido um parceiro, amigo, incentivador, desde a concepção do projeto de pesquisa.

Ao Jean pela disponibilidade e ensinamentos tão pertinentes.

À Daiane, que em um momento sem saída foi luz no fim do túnel, abriu as portas de sua casa para uma desconhecida, desses encontros que só Deus explica.

Às estagiárias do Laboratório de Anatomia do Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM que me receberam muito bem, fui muito bem tratada, sempre muito solícitas, em especial à Victória pela parceria e agilidade em conseguir os dados para mim.

De forma **mais que especial**, agradeço a minha mãe, meu exemplo de mulher, por sua dedicação a nossa família. Por ter cuidado da minha Helena na minha ausência e ter sido o meu suporte durante toda essa caminhada.

À minha amada filha Helena Maria, o maior presente que Deus me deu! Agradeço por me fazer uma pessoa melhor a cada dia. Saiba que você é a grande razão para a minha busca por conhecimento a aprimoramento.

Aos demais membros da minha família, meus irmãos, cunhadas, sobrinhos, pelos sorrisos e palavras de incentivo.

Ao meu pai, de onde quer que ele esteja, pelo legado, por sempre me fazer acreditar e não me deixar esquecer que eu mereço mais!

Aos amigos que ganhei no mestrado, pelos momentos divididos, por todo o conhecimento compartilhado, pelas alegrias e angústias que passamos juntos.

Aos meus amigos por terem sido grandes incentivadores todo o tempo, pelo carinho dedicado, pelos conselhos e companheirismo.

“Não é sobre ganhar. É sobre não desistir. Se você tem um sonho, lute por ele. Paixão tem que vir acompanhada de disciplina. Não importa quantas vezes você foi derrotado ou rejeitado. Mas quantas vezes você levantou e seguiu em frente. ” (Lady Gaga)

A todos que estiveram ao meu lado, meu **MUITO OBRIGADA!**

RESUMO

A raiva é considerada uma das mais importantes zoonoses conhecidas e se mantém como um sério problema de saúde pública em todo o mundo e no Brasil, mesmo com ações de prevenção e controle desenvolvidas em todos os estados, a raiva ainda faz vítimas humanas. Todas as vacinas contra a raiva, de uso humano, são inativadas. A vacina atualmente utilizada é a de cultivo celular em células VERO (Purified vero cell vaccine – PVCV). Como parte do programa de controle da raiva, tem-se a profilaxia da raiva humana, dividida em dois tipos de esquemas: pré-exposição e pós-exposição. Conforme orientação do programa de controle da raiva, o esquema de pré-exposição é destinado a pessoas com maior risco, ou com risco de exposição permanente ao vírus da raiva. O esquema da profilaxia de pré-exposição é feito em 3 doses e pelas vias intramuscular (IM) e intradérmica (ID). O presente estudo teve como objetivo avaliar a resposta imune humoral da vacina antirrábica humana na profilaxia de pré-exposição, comparando as vias de administração intradérmica e intramuscular, os possíveis eventos adversos pós-vacinação e os fatores que possam interferir na resposta imune à vacina. Foi realizado um estudo ecológico de tendência temporal, criando um banco de dados específico, por meio de um formulário que continha dados epidemiológicos e do histórico da profilaxia de pré-exposição dos alunos de um curso de medicina veterinária. Assim observou-se que as médias geométricas de títulos de anticorpos das sorologias realizadas foram significativamente maiores para os alunos que receberam a dose de vacina pela via intramuscular, que produz uma resposta imune com títulos mais altos e duradouros, quando comparados aos que receberam pela via intradérmica. Os fatores influenciadores da resposta imune tiveram pouca influência no resultado das titulações de anticorpos para raiva. A falha em produzir níveis de anticorpos satisfatórios parece estar diretamente ligada à via de administração da vacina. No planejamento de vacinações em massa, dependendo das características do grupo de pessoas, as duas vias devem ser analisadas.

Palavras chave: Raiva. Vacina Antirrábica. Imunidade Humoral. Profilaxia Pré-Exposição.

ABSTRACT

Rabies is considered one of the most important zoonoses known and remains a serious public health problem worldwide and in Brazil, even with prevention and control actions developed in all states, rabies still makes human victims. All human rabies vaccines are inactivated. The currently used vaccine is cell culture in VERO (Purified vero cell vaccine - PVCV) cells. As part of the rabies control program, human rabies prophylaxis is divided into two types of regimens: pre-exposure and post-exposure. As directed by the rabies control program, the pre-exposure regimen is intended for people at increased risk, or at risk of permanent exposure to rabies virus. The schedule of pre-exposure prophylaxis is made in 3 doses and intramuscular (IM) and intradermal (ID). The present study aimed to evaluate the humoral immune response of the human rabies vaccine in pre-exposure prophylaxis, comparing intradermal and intramuscular routes of administration, possible post-vaccination adverse events and factors that may interfere with the immune response to the vaccine. An ecological study of temporal tendency was carried out, creating a specific database, through a form that contained epidemiological data and the history of the pre-exposure prophylaxis of students of a course of veterinary medicine. Thus, it was observed that the geometric means of antibody titres from the serologies performed were significantly higher for the students who received the dose of vaccine through the intramuscular route, which produces an immune response with higher and longer titers, when compared to those who received via the intradermal. The factors influencing the immune response had little influence on the results of antibody titers for rabies. Failure to produce satisfactory antibody levels appears to be directly linked to the route of administration of the vaccine. In the planning of mass vaccinations, depending on the characteristics of the group of people, the two routes should be analyzed.

Key words: Rabies. Rabies Vaccine. Humoral Immunity. Pre-Exposure Prophylaxis.

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO II

Tabela 1. Distribuição dos alunos segundo dia de aplicação da vacina antirrábica humana. Patos de Minas, MG, 2013 – 2018	31
Tabela 2. Distribuição das médias de títulos de anticorpos, logo após as 3 primeiras doses, segundo via de aplicação e variáveis de características externas. Patos de Minas, MG, 2013 - 2018.....	31
Tabela 3. Distribuição dos alunos com títulos satisfatórios de anticorpos neutralizantes, segundo a via de aplicação do esquema de pré-exposição e época da coleta. Patos de Minas, MG, 2013 - 2018.....	32
Tabela 4. Distribuição dos alunos com resultado satisfatório e que seguiram corretamente o protocolo de intervalo entre doses. Patos de Minas, MG, 2013 - 2018.....	32
Tabela 5. Distribuição das reações locais e sistêmicas, segundo via de administração da vacina antirrábica na avaliação do esquema de pré-exposição. Patos de Minas, MG, 2013 - 2018.....	33

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO III

Tabela 1. Distribuição das médias de títulos de anticorpos, logo após as 3 primeiras doses, segundo via de aplicação, variáveis individuais e antropométricas. Patos de Minas, MG, 2013 - 2018.....	44
Tabela 2. Distribuição das médias de títulos de anticorpos, logo após as 3 primeiras doses, segundo via de aplicação e variáveis de características externas. Patos de Minas, MG, 2013 - 2018.....	45
Tabela 3. Distribuição das características epidemiológicas dos alunos vacinados pela via intradérmica com resultado insatisfatório para a titulação de anticorpos. Patos de Minas, MG, 2013 – 2018.....	46

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO.....	12
CAPÍTULO I.....	13
1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA E ESTRUTURA METODOLÓGICA.....	13
1.1 Introdução.....	13
1.2 Objetivos da Pesquisa.....	18
1.2.1 Objetivo Geral.....	18
1.2.2 Objetivos Específicos.....	18
1.3 Procedimentos Metodológicos.....	18
1.3.1 Delineamento do estudo.....	18
1.3.2 Local da pesquisa.....	19
1.3.3 Procedimentos para coleta de dados.....	19
1.3.4 Considerações éticas.....	21
REFERÊNCIAS.....	22
CAPÍTULO II.....	25
2 RESPOSTA IMUNE HUMORAL DA VACINA ANTIRRÁBICA HUMANA EM ACADÊMICOS DE MEDICINA VETERINÁRIA.....	25
RESUMO.....	25
ABSTRACT.....	26
INTRODUÇÃO.....	27
MÉTODOS.....	29
RESULTADOS.....	30
DISCUSSÃO.....	33
CONCLUSÃO.....	35
REFERÊNCIAS.....	37
CAPÍTULO III.....	39
3 PROFILAXIA DE PRÉ- EXPOSIÇÃO DA RAIVA: ANÁLISE DE FATORES QUE POSSAM INFLUENCIAR A RESPOSTA IMUNE HUMORAL DA VACINA DE CULTIVO CELULAR.....	39
RESUMO.....	39
ABSTRACT.....	40
INTRODUÇÃO.....	41
MÉTODOS.....	42

RESULTADOS.....44

DISCUSSÃO.....47

CONCLUSÃO.....49

REFERÊNCIAS.....51

CONSIDERAÇÕES FINAIS.....53

ANEXO 1.....55

ANEXO 2.....56

ANEXO 3.....57

ANEXO 4.....64

ANEXO 565

APRESENTAÇÃO

O presente estudo foi escrito no formato de Trabalho equivalente conforme as normas do Programa de Pós-Graduação em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador - PPGAT - do Instituto de Geografia, da Universidade Federal de Uberlândia.

O estudo objetivou analisar a resposta imune humoral da vacina antirrábica humana na profilaxia de pré-exposição, nas duas vias de administração atualmente recomendadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que são a via intramuscular e a via intradérmica, os possíveis efeitos adversos pós-vacinação e os fatores individuais que possam influenciar nesta resposta; tendo como cenário uma situação de rotina que é a profilaxia de pré-exposição da raiva de alunos de um curso de Medicina Veterinária de um Centro Universitário.

Assim sendo, o texto divide-se em três capítulos, sendo que no **Capítulo I** tem-se a fundamentação teórica e metodológica que deu sustentação para o desenvolvimento da pesquisa, partindo da epidemiologia da raiva em um cenário mundial, brasileiro, estadual e local, histórico de utilização da vacina e os diferentes tipos produzidos. A seguir, foi descrito as recomendações técnicas de utilização da vacina, possíveis efeitos adversos e, finalmente, uma análise dos fatores influenciadores da resposta imune humoral.

A partir de todo embasamento teórico descrito no capítulo anterior, o **Capítulo II** apresenta uma análise da resposta imune humoral da vacina antirrábica humana de cultivo celular, comparando as vias de administração - intradérmica e intramuscular, e os efeitos adversos pós-vacinação que, por ventura, ocorreram durante a profilaxia de pré - exposição da raiva.

O **Capítulo III** faz uma análise dos fatores que possam influenciar a resposta imune humoral da vacina antirrábica, quer sejam esses fatores individuais, antropométricos ou externos - fatores epidemiológicos.

Os capítulos II e III são apresentados no modelo de artigo científico com a formatação descrita conforme as normas do periódico aos quais foram submetidos.

CAPÍTULO I

1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA E ESTRUTURA METODOLÓGICA

1.1 Introdução

A raiva é considerada uma das mais importantes zoonoses conhecidas e se mantém como um sério problema de saúde pública em todo o mundo, devido ao grande número de pessoas ainda expostas ao risco de contrair a enfermidade e ao alto custo do tratamento humano (FRIAS, 2012). Nos seres humanos, não se tem relato de imunidade natural, uma vez que a imunidade é adquirida com a administração de vacinas ou por meio passivo com uso de soros (BRASIL, 2014a). É uma doença aguda, progressiva e fatal, causada por um vírus RNA neurotrópico, da família Rhabdoviridae, gênero Lyssavirus (BRITO et al., 2011). Todos os mamíferos, e somente eles, estão aptos a transmitir e adoecerem pelo vírus da raiva.

O período de incubação depende da dose de vírus inoculada pela natureza da exposição (mordedura, arranhadura, lambedura ou pelo contato indireto através de fômites e inalação), do lugar desta, portanto da gravidade da lesão, sendo mais longo o período quanto mais distante do sistema nervoso central localizar-se o local de inoculação. Na maioria dos casos, é de 2 a 12 semanas, podendo variar de 10 dias até 4 a 6 anos. Durante o período de incubação, o paciente apresenta-se absolutamente assintomático. A apresentação clínica da raiva é muito variada na grande maioria das espécies atingidas. As apresentações clássicas da doença são as formas paralítica e furiosa, as quais são consequentes à localização das lesões no SNC (BATISTA, 2007).

O início da doença ou fase prodrômica, manifesta-se com alterações de comportamento, sensação de angústia, cefaléia, elevação discreta da temperatura, mal-estar e alterações sensoriais relacionadas ao local da mordedura. O paciente costuma sentir dor e irritação na região lesionada. Na fase de excitação, surge hiperestesia e uma extrema sensibilidade à luz e ao som, dilatação das pupilas e aumento da salivação (BATISTA, 2007).

Conforme a doença progride, surgem espasmos nos músculos da deglutição, isso ocorre na maioria dos pacientes, a bebida é recusada, a salivação torna-se evidente, o paciente sente espasmos laringo-faríngeos ao visualizar líquidos (hidrofobia). Também podem ser observados espasmos dos músculos respiratórios e convulsões generalizadas (BATISTA, 2007).

A fase de excitação pode ser predominante até a morte ou ser substituída por uma fase de paralisia generalizada, mas em alguns casos, principalmente quando a espécie agressora é o morcego, a fase de excitação é muito curta e, em quase todo o curso da doença, predomina a sintomatologia paralítica. A doença tem duração variada, mas comumente dura de 2 a 6 dias e quase sempre termina com a morte, que é atribuída à falência das funções vegetativas centrais básicas e, muitas vezes, ocorre em função da miocardite rábica concomitante. Ocasionalmente pode ocorrer, morte súbita sem manifestação de sintomatologia clínica, causada por paralisia dos músculos respiratórios. (BRASIL, 2014a)

A raiva está presente em todos os continentes, à exceção da Antártica; essa ampla distribuição se deve a alta capacidade de adaptação do vírus, o qual pode adotar como reservatórios, diferentes espécies. Alguns países (Inglaterra, Irlanda, Japão e países escandinavos) obtiveram sucesso na erradicação da doença (BATISTA, 2007).

Os cães são os principais hospedeiros e transmissores da raiva. Eles são a causa da morte humana por raiva em 99% dos casos. A raiva transmitida por cães mata dezenas de milhares de pessoas todos os anos, muitas das quais são crianças, as estimativas indicam que a mortalidade humana (devido à raiva endêmica transmitida por cães) é mais alta na Ásia, com a maior incidência e mortes relatadas na Índia; seguido de perto pela África (WHO, 2005).

A América Latina e o Caribe tiveram uma redução substancial no número de casos de raiva humana e animal após a implementação de programas de controle da raiva canina. Os relatórios oficiais de casos de raiva humana transmitidos por cães diminuíram de cerca de 250 em 1990 para menos de 10 em 2010. A Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) estabeleceu uma meta para eliminar a raiva transmitida por cães das Américas até 2015. No Brasil, de 1986 a outubro de 2005, foram notificados 743 casos de raiva humana. Até 2003, predominaram casos transmitidos por cães e gatos (72,5%). Em 2004 e 2005, três surtos de raiva humana transmitida por *Desmodus rotundus* no Pará e no Maranhão tornaram o morcego o principal transmissor da raiva humana no País (BRASIL, 2013).

No período de 2007 a 2017, foram confirmados 31 casos de raiva humana no Brasil, sendo 22 casos (70,96%) na região nordeste, 10 casos no estado do Maranhão (BRASIL, 2019). No ano de 2018, foram registrados 11 casos de raiva humana no Brasil. Destes, 10 relacionados a um surto em área ribeirinha do município de Melgaço, no estado do Pará, onde 9/10 eram menores de 18 anos e todos com histórico de agressão por morcegos e sem realização de profilaxia antirrábica pós-exposição. E o decimo primeiro caso registrado, foi um homem morador do estado do Paraná, mas que foi agredido por morcego em Ubatuba, no

estado de São Paulo; buscou atendimento com realização de profilaxia antirrábica 12 dias após exposição (BRASIL, 2019 a).

No mesmo período (2007 a 2017), em Minas Gerais, foi notificado apenas um caso de raiva humana no ano 2012, que teve como espécie agressora um morcego hematófago. Há mais de vinte anos nenhum caso de raiva humana foi registrado na região do Alto Paranaíba mineiro. O perfil epidemiológico da região para raiva tem como espécie de maior ocorrência de casos, os herbívoros (BRASIL, 2019).

Em 1884, o cientista Louis Pasteur e seus colaboradores, descreveram para a Academia de Ciências, a atenuação da virulência da amostra após passagens sucessivas do vírus da raiva no sistema nervoso central (SNC) de coelhos e da utilização experimental da vacina em animais. Em 1885, Pasteur aplicou o produto em um menino de 9 anos, da Alsácia, que apresentava mordidas múltiplas e profundas, provocadas por um cão raivoso; o garoto foi curado e tornou-se o marco da descoberta da vacina antirrábica e sua eficácia em seres humanos (FARHAT et. al., 2000).

Todas as vacinas contra a raiva, de uso humano, são inativadas e podem ser classificadas em duas categorias, as produzidas em tecido cerebral de animais (Tipo Fuenzalida & Palacios) e as elaboradas em cultura de células ou substrato considerado similar, isento de tecido nervoso. Na década de 60, iniciaram as pesquisas com o substrato totalmente livre de tecido nervoso para a replicação do vírus da raiva, e, já na década de 70, foi lançada a primeira vacina produzida em cultura de células diploides humanas (HDCV). Outras vacinas foram produzidas em substratos sem presença de mielina, com potência e eventos adversos semelhantes a HDCV e com custos menores (PLOTKIN, 1999).

A vacina atualmente utilizada no Brasil é a de cultivo celular em células VERO (Purified vero cell vaccine – PVCV), que apresenta menos eventos adversos neurológicos, maior antigenicidade e facilidade operacional quando comparada com a vacina Tipo Fuenzalida & Palacios, utilizada anteriormente em saúde pública. Está sob a forma liofilizada, acompanhada de diluente, na apresentação de 0,5 ou 1mL dependendo do laboratório fabricante (BRASIL, 2013). Uma vantagem da vacina PVCV é que ela pode ser cultivada e infectada em esferas de microtransportadores e em fermentadores, produzindo grandes volumes de fluido de cultura de tecidos contendo vírus da raiva, o que abaixa o custo de sua produção. A variante do vírus da raiva em PVCV é a mesma que é usada para a produção da HDCV e está inativado com propiolactona, concentrada e purificada por zonas de centrifugação e ultrafiltração. Estudos clínicos têm mostrado que as respostas imunes

produzidas são equivalentes àquelas vistas após tratamentos de pré - exposição ou pós - exposição com HDCV (PLOTKIN, 1999).

Em 1973, mediante convênio firmado entre o Ministério da Saúde, da Agricultura, a Central de Medicamentos e a Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS), foi criado no Brasil o Programa Nacional de Profilaxia da Raiva (PNPR) com o objetivo de promover no país, ações sistemáticas de combate à raiva humana. Este se deu através do controle desta zoonose em animais domésticos e o tratamento das pessoas expostas ao risco de adquirir a doença (SCHNEIDER et al., 1996). Assim, como parte deste programa, tem-se o tratamento profilático da raiva humana, termo recentemente modificado para profilaxia da raiva humana, dividida em dois tipos de esquemas: pré-exposição e pós-exposição (BRASIL, 2014a). Os esquemas de profilaxia no Brasil são recomendados de acordo com as normas técnicas preconizadas pelo Ministério da Saúde, variando da dispensa de profilaxia à indicação de vacina antirrábica com ou sem soro heterólogo ou imunoglobulina (WADA et al., 2011).

Embora a raiva esteja controlada na maioria dos estados brasileiros e a ocorrência da doença em humanos tenha diminuído significativamente nos últimos anos, é grande o número de tratamentos pós-exposição efetuados em decorrência do envolvimento de pessoas em acidentes, especialmente com cães ou gatos. No Brasil, no período de 2011 a 2016, foram notificados 3.628.549 atendimentos antirrábicos humanos notificados no país, especialmente no Sudeste e Nordeste, regiões onde houve maior número de registros: 1.433.773 e 998.008 notificações, respectivamente (BRASIL, 2017). Esses acidentes, principalmente as mordeduras, acarretam grandes preocupações, não apenas pela possibilidade de transmissão da raiva, pelos danos físicos (algumas vezes fatais) e emocionais, mas também pelas despesas geradas em decorrência dos cuidados assistenciais. Essa preocupação com o aspecto econômico da raiva já vem sendo manifestada há algum tempo pelas autoridades do próprio Ministério da Saúde, uma vez que são extremamente elevados os custos com tratamentos pós-exposição (FRIAS, 2012).

No Brasil, mesmo com ações de prevenção e controle desenvolvidas em todos os estados, a raiva ainda faz vítimas humanas e continua sendo um sério problema de saúde pública. A possibilidade de transmissão da raiva é a primeira razão que move a investigação da resposta imune humoral, já que o tratamento profilático é critério de evitabilidade de novos casos e, por sua baixa ocorrência nos últimos anos, muitos profissionais estão desatualizados de suas medidas de prevenção e controle (CUNHA et al., 2009). Em Minas Gerais, no ano de 2006, ocorreu um caso de raiva humana, por exposição a herbívoros, que chamou atenção por

seu caráter ocupacional, tratava-se de um Médico Veterinário, que não havia recebido profilaxia de pré-exposição e recusou o tratamento de pós-exposição prescrito (BRITO et al, 2011).

Conforme orientação do programa de controle da raiva, o esquema de pré-exposição é destinado a pessoas com maior risco, ou com risco de exposição permanente ao vírus da raiva, por motivos profissionais, como médicos veterinários, biólogos, estudantes dessas categorias, auxiliares de laboratório de virologia, profissionais que atuam em centros de controle de zoonoses, ou que trabalham em área de risco (BRASIL, 2014).

Desta forma, o esquema de profilaxia de pré-exposição tem um caráter preventivo, podendo simplificar o esquema de prevenção da doença e baixar seus custos, por diminuir o número de doses de vacina necessárias, e restringindo o uso de soros e imunoglobulinas humana. Além disso, pode proteger as pessoas na vigência de exposições inaparentes ao vírus da raiva (CUNHA et al., 2009).

Segundo o Manual de Normas Técnicas da Profilaxia da Raiva Humana (2014) o esquema da profilaxia de pré-exposição é feito em 3 doses e pelas vias intramuscular (IM) e intradérmica (ID). Além da resposta imune ser semelhante entre os esquemas de vacinação, a via ID utiliza 1/5 da dose da via IM, o que a torna mais econômica, principalmente para grupos numerosos. Dessa forma, o esquema de pré-exposição pode ficar menos oneroso para o sistema público de saúde. As normas de vacinação recomendam a avaliação sorológica a partir do décimo quarto dia após a aplicação da última dose, para verificação da resposta imune humoral (CUNHA et al., 2009).

A dosagem de anticorpos neutralizantes do vírus da raiva possui custo estimado de R\$130,00 por teste e tem sido fator limitante, pois onera o paciente, visto que há incapacidade operacional do laboratório da rede pública do Estado de Minas Gerais em absorver a demanda, demorando na entrega dos resultados a alguns grupos de risco, como acadêmicos de Medicina Veterinária.

Estudos realizados por Toovey (2007) têm sugerido que a resposta imune humoral da vacina de cultivo celular em indivíduos imunocompetentes, é regular e constante. No entanto, torna-se necessário avaliar se esta é semelhante quando comparado a utilização das duas vias de administração ou ainda se há fatores externos que influenciam nesta resposta.

Este foi um estudo pioneiro, onde a resposta imune humoral da vacina de cultivo celular foi analisada de forma não controlada, mas em uma situação de rotina de utilização da vacina na profilaxia de pré-exposição em alunos de uma faculdade de medicina veterinária.

1.2 Objetivos da Pesquisa

1.2.1 Objetivo Geral

O presente estudo teve como objetivo comparar os resultados das titulações de anticorpos neutralizantes para raiva, nas vias intradérmica e intramuscular, os possíveis eventos adversos pós-vacinação e os fatores que possam interferir na resposta imune à vacina.

1.2.2 Objetivos Específicos

- a) Avaliar a resposta imune humoral da vacina antirrábica humana na profilaxia de pré-exposição;
- b) Avaliar as reações adversas pós-vacinação ocorridas nas duas vias de administração;
- c) Determinar a adequabilidade da conduta profilática (via de administração) de pré-exposição tendo em vista a resposta imune humoral;
- d) Avaliar os fatores influenciadores de resposta imune humoral.

1.3 Procedimentos Metodológicos:

1.3.1 Delineamento do estudo:

Foi realizado um estudo ecológico de tendência temporal, que analisou o banco de dados do curso de Medicina Veterinária de um Centro Universitário. O curso tem como pré-requisito para frequentar as aulas práticas, que o aluno faça a profilaxia de pré-exposição da raiva, e ainda que apresente exame de titulação de anticorpos neutralizantes para raiva, com resultado satisfatório anualmente. Os alunos iniciam a profilaxia de pré-exposição no quarto período do curso e foi possível obter resultados de até dois anos de acompanhamento. A coleta dos dados foi realizada de 2018 a 2019.

1.3.2 Local da pesquisa:

O Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM está localizado no município de Patos de Minas, MG que é um município localizado na região do Alto Paranaíba Mineiro e conta com uma área de 3.190,187 km². Ocupa o 16º lugar entre os municípios mineiros no que se refere à população. De acordo com a IBGE a população estimada é de 150.833 habitantes (IBGE 2017).

O Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM) é uma Instituição de Ensino Superior mantida pela Fundação Educacional de Patos de Minas (FEPAM), uma entidade com personalidade jurídica própria, sem fins lucrativos, criada pela Lei Estadual nº 4.776, de 27 de maio de 1968, e instituída pelo Decreto Estadual nº 11.348, de 30 de setembro de 1968, denominada Mantenedora.

As primeiras turmas do Curso de Medicina Veterinária ingressaram em 2012.

A escolha por trabalhar com este Centro Universitário tem a ver com uma regra: de que a profilaxia de pré-exposição é um pré-requisito para os alunos frequentarem as aulas práticas do curso. A formação de um arquivo com os resultados das titulações de anticorpos neutralizantes para raiva proporcionou dados para a ideia central da pesquisa.

1.3.3 Procedimentos para coleta de dados

A coleta de dados se deu em 3 etapas: pesquisa nos arquivos da coordenação do curso de Medicina Veterinária onde estavam os resultados de exames de titulação de anticorpos, pesquisa nos cartões espelho da sala de vacinas onde os alunos foram vacinados para os dados referentes ao número de doses de vacina recebida e intervalo entre as doses de vacina, aplicação do questionário aos alunos.

Primeiramente foi elaborado um questionário com as informações pessoais (nome, idade, peso, altura); informações sobre características que pudessem influenciar na resposta imune humoral da vacina da raiva humana e informações sobre os eventos adversos prováveis.

Com o uso do Epiinfo 7.2, que é um software de domínio público criado pelo CDC (Centers for Disease Control and Prevention, em português Centro para o controle e Prevenção de Doenças) voltado para a área da saúde, na parte de epidemiologia, para o gerenciamento e a análise de bancos de informações individualizados. Esta ferramenta de

informática permite a criação de formulários com entrada de dados individuais. Para este estudo o formulário continha:

Parte 1: Dados pessoais do aluno (idade, cor, sexo, raça, peso), exceto nome.

Parte 2: Fatores que possam interferir na resposta imune (tratamento antirrábico anterior, uso de imunossupressor e antimaláricos e ou portador de doença imunossupressora, uso de bebida alcoólica durante a pré-exposição).

Parte 3: Dados do histórico da profilaxia de pré-exposição (doses, intervalo entre as doses, resultados da titulação de anticorpos, doses de reforço recebidas)

Parte 4: Dados dos eventos adversos pós-vacinação.

Os dados de cada aluno foram analisados e organizados de maneira a obter um histórico vacinal ao longo da vida acadêmica, bem como a análise paralela das fichas de notificação de atendimento antirrábico do sistema de notificação de agravos de notificação compulsória – SINAN, gerados por estas profilaxias. O critério de inclusão foi que os alunos estivessem matriculados e regulares do 4º período em diante (época em que se iniciava a participação deles em aulas práticas) e maiores de 18 anos.

As vacinas foram fornecidas pela rede pública e disponibilizadas aos alunos em esquema de mutirão, sendo vacinados no próprio centro universitário. Prioritariamente os alunos que receberam as primeiras doses e em seguida aqueles que tiveram a titulação de anticorpos insatisfatória, receberam a dose de reforço ou reforço anual.

A titulação foi realizada no laboratório privado Hermes Pardini, por meio da técnica de ensaio imunoenzimático com kit comercial, recomendado pela Fundação Ezequiel Dias (laboratório de referência estadual) e pela OMS.

Os resultados dos exames foram expressos conforme a recomendação da OMS, sendo o valor de titulação mais alto expresso em 4UI/mL. Quando os valores eram superiores a este título, o resultado era expresso da seguinte forma: >4 UI/mL. Desta forma o maior valor apresentado neste estudo foi de 4 UI/ML.

Foram utilizados os dados das sorologias obtidas entre os anos de 2013 - ano em que a primeira turma estava em seu 4º período - a 2018 - ano em que a quarta turma estava cursando o oitavo período, obtendo um histórico da profilaxia dos acadêmicos. A primeira turma recebeu a profilaxia somente pela via intramuscular (IM), as demais turmas pela via intradérmica (ID) com reforço (quando se fizeram necessários) pela via IM, tendo a formação de 2 grupos de indivíduos.

Foram excluídos os registros dos alunos que não responderam ao questionário, que não assinaram o termo de consentimento livre esclarecido, e/ou que estavam com os dados vacinais incompletos.

A comparação entre as duas vias de aplicação foi realizada levando em consideração duas variáveis: a média geométrica do título de anticorpos neutralizantes e a proporção de indivíduos com títulos satisfatórios ($\geq 0,5$ UI/mL) nos resultados das titulações realizadas em três momentos: logo após as 3 primeiras doses, um ano após, e 2 anos pós-conclusão do esquema. Para o cálculo das médias geométricas de títulos de anticorpos (MGT) e para a análise da proporção de alunos com títulos satisfatórios, foram excluídos todos os alunos que receberam algum tipo de profilaxia antirrábica anterior ou que receberam alguma dose de reforço de vacina antirrábica fora do intervalo preconizado pois, o fato de já terem recebido uma dose da vacina anteriormente, influenciaria no título de anticorpos.

No cálculo da frequência, o número de alunos com resposta imune insatisfatória foi dividido pelo número de alunos pesquisados, utilizando-se análise estatística descritiva por meio de frequências absoluta e relativa. Em cada momento de avaliação da titulação de anticorpos, foram feitas as comparações da proporção de títulos satisfatórios (títulos de anticorpos neutralizantes $\geq 0,50$ UI/mL) pelo teste qui-quadrado, exato de fisher, Kruskal-Wallis e ANOVA e a comparação dos títulos médios por análise de variância, por meio do próprio EPIINFO 7.2

1.3.4 Considerações éticas

Em conformidade às determinações da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, que tratam dos preceitos éticos da pesquisa em saúde, o projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos da Universidade Federal de Uberlândia – UFU (parecer nº2975529/2018).

REFERÊNCIAS

ALVES, Luciane Martins et al. Pathogenesis of rabies virus by ERA and PV strains administered orally in hamsters (*M. auratus*). **Brazilian Journal Of Veterinary Research And Animal Science**, [s.l.], v. 40, n. 1, p.79-84, 2003. Universidade de Sao Paulo Sistema Integrado de Bibliotecas - SIBiUSP. <http://dx.doi.org/10.1590/s1413-95962003000100010>.

BATISTA, Helena Beatriz de Carvalho Ruthner; FRANCO, Ana. Cláudia; ROEHE, Paulo Michel. **Raiva: uma breve revisão. Acta Scientiae Veterinariae**. Porto Alegre, RS, v. 35, n. 2, p. 125-144, 2007. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/20621>>. Acesso em: 20 jun. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde (Org.). **Programa Nacional de Imunizações (PNI): 40 anos / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica**. 2013. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/programa_nacional_imunizacoes_pni40.pdf>. Acesso em: 26 jun. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Análise da situação epidemiológica da Raiva no Brasil, no período de 2011 a 2016: CASOS DE RAIVA EM ANIMAIS DE INTERESSE PARA A SAÚDE PÚBLICA**. 2017. Disponível em: <<http://portalquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/maio/27/Informe-epidemiol--gico-raiva.pdf>>. Acesso em: 26 ago. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Raiva: análise da situação Epidemiológica da Raiva no período de 2011 a 2016. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/maio/27/Informe-epidemiol--gico-raiva.pdf>> Acesso em: 10 out. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde (Org.). **Normas técnicas de profilaxia da raiva humana**. 2014. Disponível em: <<http://portalquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/outubro/19/Normas-tecnicas-profilaxia-raiva.pdf>>. Acesso em: 20 jul. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde (Org.). **Guia de Vigilância Epidemiológica**. 2009. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_epidemiologica_7ed.pdf>. Acesso em: 20 jul. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde (Org.). **Portal da Saúde: informações de saúde**. 2019. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203&id=29892261&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinanet/cnv/raiva>>. Acesso em: 12 fev. 2019.

BRASIL. Portal do Governo Brasileiro. Ministério da Saúde (Org.). **Raiva: o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção**. 2019. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/raiva>>. Acesso em: 15 jan. 2019.

BRIGGS, Deborah J.; SCHWENKE, James R.. Longevity of rabies antibody titre in recipients of human diploid cell rabies vaccine. **Vaccine**, [s.l.], v. 10, n. 2, p.125-129, jan. 1992. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0264-410x\(92\)90029-j](http://dx.doi.org/10.1016/0264-410x(92)90029-j).

BRITO, Mariana Gontijo de et al. Antemortem diagnosis of human rabies in a veterinarian infected when handling a herbivore in Minas Gerais, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, [s.l.], v. 53, n. 1, p.39-44, fev. 2011. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0036-46652011000100007>.

CARVALHO, A. A. B. **Sistema alternativo para o diagnóstico da raiva utilizando células de neuroblastoma murino**: testes com amostras de campo isoladas no Brasil. 2002. 106 f. Tese (Doutorado em Microbiologia) – Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2002.

CUNHA, Ricardo Siqueira et al. Equivalência e avaliação da necessidade de sorologia de controle entre esquemas de pré-exposição à raiva humana. **Revista de Saúde Pública**, [s.l.], v. 44, n. 3, p.548-554, jun. 2010. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0034-89102010005000005>.

FARHAT, Calil k. *et al.* **Imunizações - Fundamentos e Práticas**. [S. l.] 4ªed: Athneu, 2000.

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

FRIAS, D. F. R. **Profilaxia antirrábica humana**: proposta de uma nova metodologia de ação. Jaboticabal: UNESP, 2012.

KAPLAN, C. Rabies: a worldwide disease. In: BACON, P.J. (ed.), Population dynamics of rabies in wildlife. London: Academic Press, p. 1-21.1985.

KNOBEL D. L. et al. **Re-evaluating the burden of rabies in Africa and Asia**. **Bulletin of the World Health Organization**. Bulletin of the World Health Organization, v. 83, n. 5, p. 360-368, 2005. Disponível em: < <http://www.who.int/bulletin/volumes/83/5/360.pdf>> Acesso em: 20 set. 2016

KOPROWISK, H. The mouse inoculation test. In: ____ **Laboratory techniques in rabies**. MESLIN, F.-X.; KAPLAN, M. M.; KOPROWISK, H. 4th ed. Geneva: World Health Organization, 1996. cap. 6, p. 80-87.

KOTAIT, I.; GONÇALVES, D. A. Raiva: aspectos gerais da enfermidade e seu controle. **Biológico**. São Paulo. 48, n. 9, 231-37. 1982.

PLOTKIN, Stanley; ORESTEIN, Walter; OFFIT Paul A. **Vaccines**. 3ªed. Philadelphia, Pensylvania. United States. 1999.

RUPPRECHT, Charles E.; GIBBONS, Robert V. Prophylaxis against Rabies. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 351, n. 25, p.2626-2635, 16 dez. 2004. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmcp042140>.

SOUZA, F. J. P. **Eficácia de uma vacina comercial contra a raiva frente a desafios com amostras de vírus de campo comparados ao desafio padrão no teste NIH**. Jaboticabal: UNESP, 2009.

SCHAECHTER, M., MEDOFF, G. EISENSTEIN, B.I.; GUERRA, H. **Microbiología: mecanismos de las enfermedades infecciosas**. 2. ed. Argentina: Editorial Medica Pan-americana, 1994. p. 470-475.

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.

SHAW, Marc M.; LEGGAT, Peter A.; WILLIAMS, Megan L. Intradermal pre-exposure rabies immunisation in New Zealand. **Travel Medicine And Infectious Disease**, [s.l.], v. 4, n. 1, p.29-33, jan. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2004.11.005>.

TOOVEY, Stephen. Preventing rabies with the Verorab® vaccine: 1985–2005. **Travel Medicine And Infectious Disease**, [s.l.], v. 5, n. 6, p.327-348, nov. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2007.07.004>.

VERORAB: vacina anti-rábica humana preparada sobre células vero. São Paulo: Pasteur Mérieux Connaught, [199?]. Bula de remédio. Disponível em: <<http://www.vacinas.org.br/Pasteur01.htm>>. Acesso em: 14 out. 2016.

WADA, Marcelo Yoshito; ROCHA, Silene Manrique; MAIA-ELKHOURY, Ana Nilce Silveira. Situação da Raiva no Brasil, 2000 a 2009. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [s.l.], v. 20, n. 4, p.509-518, dez. 2011. Instituto Evandro Chagas. <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742011000400010>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Expert Committee on Rabies: Eighth Report. Geneva: World Health Organization, 1992. Disponível em: <<https://www.amazon.com/Who-Expert-Committee-Rabies-Technical/dp/9241208244>>. Acesso em: 14 out. 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO expert consultation on rabies: first report. Geneva: World Health Organization, 2005. Disponível em: <http://www.who.int/rabies/trs931_%2006_05.pdf>. Acesso em: 20 set. 2016

CAPÍTULO II

2 RESPOSTA IMUNE HUMORAL DA VACINA ANTIRRÁBICA HUMANA EM ACADÊMICOS DE MEDICINA VETERINÁRIA

HUMANAL IMMUNE RESPONSE FROM HUMAN ANTIRABASE VACCINE IN ACADEMICS OF VETERINARY MEDICINE

RESUMO

No Brasil, os esquemas de profilaxia da raiva humana preconizadas pelo Ministério da saúde, incluem tanto a profilaxia de pós – exposição, tratamento logo após a exposição ao vírus, como a profilaxia de pré – exposição, que é destinada a pessoas expostas ao vírus dada a natureza de suas atividades. Este estudo teve por objetivo avaliar a resposta imune humoral da vacina antirrábica humana, nas profilaxias de pré-exposição pela via intradérmica e intramuscular e nas doses de reforço pela via intramuscular. Foi criado um banco de dados específico, por meio de um formulário que continha dados epidemiológicos e do histórico da profilaxia de pré-exposição dos alunos de um curso de medicina veterinária. As médias de títulos de anticorpos das sorologias realizadas foram significativamente maiores para os alunos que receberam a dose de vacina pela via intramuscular, que produz uma resposta imune com títulos mais altos e duradouros, quando comparados aos que receberam pela via intradérmica. No planejamento de vacinações em massa, dependendo das características do grupo de pessoas, as duas vias devem ser analisadas.

Palavras-chave: Raiva. Profilaxia Pré-exposição. Resposta Imune. Vacina Antirrábica.

ABSTRACT

In Brazil, the human rabies prophylaxis schemes recommended by the Ministry of Health include both post - exposure prophylaxis, treatment after exposure to the virus, and pre - exposure prophylaxis, which is intended for people exposed to the virus the nature of their activities. The objective of this study was to evaluate the humoral immune response of the human rabies vaccine in intradermal and intramuscular pre-exposure prophylaxis and intramuscular booster doses. A specific database was created by means of a form containing epidemiological data and the history of the pre-exposure prophylaxis of students of a course in veterinary medicine. The geometric means of antibody titres from the serologies performed were significantly higher for the students who received the dose of vaccine through the intramuscular route, which produces an immune response with higher and longer titers when compared to those who received the intradermal route. In the planning of mass vaccinations, depending on the characteristics of the group of people, the two routes should be analyzed.

Key-words: Rabies. Pre-exposure Prophylaxis. Immune Response. Rabies Vaccine.

INTRODUÇÃO

A raiva é uma doença caracterizada por uma encefalite aguda de origem viral que afeta todos os mamíferos e apresenta uma letalidade próxima de 100%. É responsável por milhares de mortes a cada ano, tanto em animais como em seres humanos e se mantém no mundo como grave problema de saúde pública. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), anualmente mais de 15 milhões de pessoas recebem a profilaxia de pós-exposição para prevenir a doença¹.

A prevenção da raiva se dá com o uso de imunobiológicos - vacina, soro heterólogo, imunoglobulina antirrábica, utilizando um esquema de profilaxia de maneira oportuna e correta, quando há exposição ao vírus².

No período de 2007 a 2017, foram confirmados 31 casos de raiva humana no Brasil, sendo 22 (70,96%) na região nordeste, e destes, 10 no estado do Maranhão³. No ano de 2018, foram registrados 11 casos de raiva humana no Brasil. Destes, 10 estavam relacionados a um surto em área ribeirinha do município de Melgaço, no estado do Pará, onde 9 eram menores de 18 anos, e todos com histórico de agressão por morcegos, sem realização de profilaxia antirrábica pós-exposição. O décimo primeiro caso registrado, um homem morador do estado do Paraná, foi agredido por morcego em Ubatuba, no estado de São Paulo. Houve atendimento e realização de profilaxia antirrábica 12 dias após exposição evoluiu com óbito. Em 2018 houve o relato do segundo caso que sobreviveu à raiva no Brasil, um paciente do estado do Amazonas. O primeiro ocorreu no ano de 2008, no estado de Pernambuco. No restante do mundo, existem relatos de apenas três outros casos de cura: dois nos Estados Unidos, em 2004 e 2011, respectivamente, e outro em 2008, na Colômbia⁴.

No mesmo período, em Minas Gerais, foi notificado apenas um caso de raiva humana no ano 2012, que teve como espécie agressora um morcego hematófago (*Desmodus rotundus*). Há mais de vinte anos nenhum caso de raiva humana foi registrado na região mineira do Alto Paranaíba. O perfil epidemiológico da raiva na região demonstra maior ocorrência de casos em herbívoros³.

No ano de 2006, ocorreu um caso, por exposição a herbívoros, com evolução para óbito, que chamou atenção por seu caráter ocupacional, pois tratava-se de um Médico Veterinário, que não havia recebido profilaxia de pré-exposição e recusou-se ao tratamento de pós-exposição prescrito⁶.

No Brasil, os esquemas de profilaxia da raiva humana preconizadas pelo Ministério da saúde, seguem as recomendações da OMS, incluindo tanto a profilaxia de pós – exposição,

que é o tratamento logo após a exposição ao vírus, como a profilaxia de pré – exposição, que é destinada a pessoas expostas ao vírus dada a natureza de suas atividades⁷.

Desta forma, o esquema de profilaxia de pré-exposição tem um caráter preventivo, podendo simplificar o esquema de prevenção da doença e baixar seus custos, por diminuir o número de doses de vacina necessárias e restringindo o uso de soros e imunoglobulinas humanas, insumos às vezes indisponíveis, sobretudo em países em desenvolvimento⁸. Além disso, este esquema pode proteger as pessoas na vigência de exposições inaparentes ao vírus da raiva⁹.

O Brasil utiliza desde 2003, em todo Sistema Único de Saúde (SUS), vacina de cultivo celular, que confere resposta imunológica mais precoce e mais duradoura, e com menos eventos adversos que a vacina Fuenzalida e Palácios, utilizada até então⁷.

O esquema de profilaxia de pré – exposição com a vacina de cultivo celular, utiliza 3 doses, nos dias 0,7 e 28 e podem ser utilizadas as vias de administração intramuscular com a utilização da dose completa, e pela via intradérmica com a utilização de 1/5 (um quinto) da dose por aplicação. A via intradérmica é recomendada pela OMS, pois reduz custos, mas exige pessoal capacitado, condições adequadas de armazenamento e só se torna viável quando é possível agendar um grupo de pessoas, visto que, uma vez aberto o frasco de vacina, este só terá validade por 8 horas. O controle sorológico deve ser feito a partir do 14º dia após a terceira dose; e ainda conforme as recomendações do Ministério da Saúde, as doses de reforço somente podem ser aplicadas pela via intramuscular⁷.

Em alguns países, como os Estados Unidos e o Reino Unido, até o ano de 2011, a vacinação pela via intradérmica não era recomendada. A principal razão é que as vacinas de cultivo celular não contêm conservantes, e assim, compartilhar ampolas para utilização ID, não cumpre com os regulamentos farmacêuticos desses países para vacinas de múltiplas doses, e seu uso dessa forma é considerado "off label", ou seja, uso não aprovado¹⁰.

Estudo realizado por Cunha et al (2009), com o objetivo de avaliar a resposta imune humoral do esquema de pré-exposição da raiva humana, realizado pelas vias intramuscular e intradérmica, e a necessidade de sorologia de controle, recrutou voluntários, que receberam o esquema de vacinação de pré-exposição e realizaram avaliação da resposta imune humoral. A percentagem de voluntários com títulos satisfatórios ($\geq 0,5$ UI/mL) diminuiu com o tempo em ambos os grupos, a sorologia após a terceira dose pode ser considerada desnecessária em indivíduos sob controle quanto à exposição.

Este estudo teve por objetivo avaliar a resposta imune humoral da vacina antirrábica humana, nas profilaxias de pré-exposição realizadas entre acadêmicos de Medicina

Veterinária de um Centro Universitário, pela via intradérmica e intramuscular e nas doses de reforço pela via intramuscular.

Este foi um estudo pioneiro, onde a resposta imune humoral da vacina de cultivo celular foi analisada de forma não controlada, mas em uma situação de rotina de utilização da vacina na profilaxia de pré-exposição em alunos de uma faculdade de medicina veterinária.

MÉTODOS

Este é um estudo ecológico de tendência temporal, utilizando dados secundários, do período de 2013 a 2018, registrados em um curso de graduação em Medicina Veterinária. Foram analisadas as respostas sorológicas dos alunos obtidas após o esquema de profilaxia de pré-exposição da raiva humana e a sorologia de controle. O critério de inclusão foi que os alunos estivessem matriculados e regulares do 4º período em diante (época em que se iniciava a participação deles em aulas práticas) e maiores de 18 anos. Foram excluídos os registros dos alunos que não responderam ao questionário, que não assinaram o termo de consentimento livre esclarecido, e/ou que estavam com os dados vacinais incompletos.

Foi criado um banco de dados específico para este estudo utilizando o programa computacional Epi info, versão 7.2. (CDC, Atlanta). O formulário continha dados pessoais dos alunos - idade, cor, sexo, raça, peso - e dados do histórico da profilaxia de pré-exposição – número de doses, intervalo entre de doses, resultados da titulação de anticorpos e doses de reforço recebidas.

As vacinas foram fornecidas pela rede pública e disponibilizadas aos alunos em esquema de mutirão, sendo vacinados no próprio centro universitário. Prioritariamente os alunos que receberam as primeiras doses e em seguida aqueles que tiveram a titulação de anticorpos insatisfatória, receberam a dose de reforço ou reforço anual.

A titulação foi realizada no laboratório privado Hermes Pardini, por meio da técnica de ensaio imunoenzimático com kit comercial, recomendado pela Fundação Ezequiel Dias (laboratório de referência estadual) e pela OMS.

Os resultados dos exames foram expressos conforme a recomendação da OMS sendo o valor de titulação mais alto expresso em 4UI/mL. Quando os valores foram superiores a este título o resultado foi expresso da seguinte forma: >4 UI/mL. Desta forma o maior valor apresentado neste estudo será de 4 UI/ML.

Foram utilizados os dados das sorologias obtidas entre os anos de 2013 - ano em que a primeira turma estava em seu 4º período - a 2018 - ano em que a quarta turma estava

cursando o oitavo período, obtendo um histórico da profilaxia dos acadêmicos. A primeira turma recebeu a profilaxia somente pela via intramuscular (IM), as demais turmas pela via intradérmica (ID) com reforço (quando se fizeram necessários) pela via IM, tendo a formação de 2 grupos de indivíduos.

A comparação entre as duas vias de aplicação foi realizada levando em consideração duas variáveis: a média geométrica do título de anticorpos neutralizantes e a proporção de indivíduos com títulos satisfatórios ($\geq 0,5$ UI/mL) nos resultados das titulações realizadas em três momentos: logo após as 3 primeiras doses, um ano após e 2 anos pós-conclusão do esquema. Para o cálculo das médias geométricas de títulos de anticorpos (MGT) e para a análise da proporção de alunos com títulos satisfatórios foram excluídos todos os alunos que receberam algum tipo de profilaxia antirrábica anterior ou que receberam alguma dose de reforço de vacina antirrábica fora do intervalo preconizado pois, o fato de já terem recebido uma dose da vacina anteriormente, influenciaria no título de anticorpos.

Em cada momento de avaliação da titulação de anticorpos, foram feitas as comparações de médias de títulos de anticorpos pelos testes Kruskal-Wallis e ANOVA; para a proporção de títulos satisfatórios (títulos de anticorpos neutralizantes $\geq 0,50$ UI/mL), pelo teste qui-quadrado, exato de Fisher, Kruskal-Wallis e ANOVA; e a distribuição de reações locais e sistêmicas da vacina foi analisada pelos testes qui-quadrado e exato de Fisher, por meio do próprio EPIINFO 7.2.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos da Universidade Federal de Uberlândia – UFU (parecer nº2975529/2018).

RESULTADOS

Ingressaram no período de 2013 a 2018, 13 turmas com média de 50 alunos cada. A evasão média nos anos analisados foi de 23,5%.

Foram levantados dados de 505 alunos e 149 foram excluídos por não terem assinado o termo de consentimento livre esclarecido, respondido ao questionário e/ou falta de dados vacinais. Dos alunos analisados, 63 receberam o esquema inicial pela via intramuscular e 293 pela via intradérmica.

Para a avaliação dos títulos de anticorpos foram excluídos 25 alunos, 11 que receberam profilaxia antirrábica anterior e 14 que tomaram alguma dose da vacina além das 3 doses iniciais preconizadas para o esquema de pré-exposição.

A dinâmica dos alunos como troca de turmas, abandono do curso, repetição de período, causaram alguns vazios nos períodos analisados. Sendo assim a Tabela 1 apresenta o número de sorologias que foram analisadas em cada grupo e em cada momento avaliado.

Tabela 1. Distribuição dos alunos segundo dia de aplicação da vacina antirrábica humana. Patos de Minas, MG, 2013 – 2018

Período Avaliado	Via de Aplicação	
	Intradérmica	Intramuscular
Logo Após as 3 primeiras doses	250	47
1 ano após	288	60
2 anos após	204	45

As médias dos títulos de anticorpos neutralizantes foram diferentes para as duas vias de aplicação, com significância somente nas titulações realizadas logo após o esquema inicial (logo após as 3 primeiras doses). O comportamento da média de títulos foi semelhante nas duas vias, com declínio entre “logo após o esquema inicial” e o primeiro ano e aumento após o segundo ano (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição dos títulos de anticorpos neutralizantes (médias geométricas) segundo via de aplicação da vacina antirrábica e época da coleta. Patos de Minas, MG, 2013 - 2018.

Variável	Intradérmica (Média ± DP)	Intramuscular (Média ± DP)	Valor de P
Logo após as 3 primeiras doses	2,62 ± 1,35	3,76 ± 0,67	<0,0001 ^a
1 ano após	2,24 ± 1,58	2,26 ± 1,34	0,91 ^b
2 anos após	2,63 ± 1,41	2,60 ± 1,33	0,86 ^b

^aKruskal-Wallis; ^bANOVA.

A proporção de alunos com títulos de anticorpos com resultado satisfatório foi diferente em todas as épocas de coleta analisadas. No total 66 alunos tiveram resultado insatisfatório em algum dos períodos analisados, sendo que destes, 1 recebeu a vacina pela via IM e 65 pela via ID. As análises mostraram que a via intramuscular possui uma proporção de alunos com títulos satisfatórios melhor que a via intradérmica (Tabela 3).

Tabela 3. Distribuição dos alunos com títulos satisfatórios de anticorpos neutralizantes, segundo a via de aplicação do esquema de pré-exposição e época da coleta. Patos de Minas, MG, 2013 - 2018.

Época da coleta	Intradérmica % IC(95%)	Intramuscular % IC(95%)	Valor de P
Logo após as 3 primeiras doses	97,22 (94,60-98,79)	100 (94,13-100)	0,21 ^a
Após um ano	81,25 (78,91-87,8)	98,33 (91,06-99,96)	0,002 ^b
Após 2 anos	97,60 (94,85; 99,11)	100 (92,45-100)	0,35 ^a

^a Teste Exato de Fisher; ^b Qui-quadrado

No que se refere ao cumprimento dos intervalos do esquema inicial, cumpriram rigorosamente o intervalo 28,8% dos alunos (17 alunos) que receberam o esquema pela via intramuscular e 38,9% (109 alunos) pela via intradérmica. Em relação aos resultados das médias geométricas de títulos, não houve diferença significativa entre os que seguiram e não seguiram rigorosamente o esquema inicial para a via IM; já para a via ID a diferença foi significativa como mostra a Tabela 4.

Tabela 4. Distribuição dos alunos com resultado satisfatório e que seguiram corretamente o protocolo de intervalo entre doses. Patos de Minas, MG, 2013 - 2018.

Via de aplicação	Seguiu Protocolo	Resultado Satisfatório	Valor de P	Média de Títulos	Valor de P
IM	Sim	27,87%	100%	3,62	0,31 ^a
	Não	72,13%	100%	3,81	
ID	Sim	39,25%	96,46%	2,25	< 0,001 ^c
	Não	60,75%	97,71%	2,88	

^a ANOVA; ^b Teste Exato de Fisher; ^c Kruskal-Wallis

Todas as reações adversas relatadas no questionário se mostraram percentual representativo em ambas as vias de administração da vacina antirrábica, porém não houve

relato dessas reações em 12,9% (46 alunos). As diferenças foram significativas entre as vias de aplicação somente para eritema e prurido e estão demonstradas na Tabela 5.

Tabela 5. Distribuição das reações locais e sistêmicas, segundo via de administração da vacina antirrábica na avaliação do esquema de pré-exposição. Patos de Minas, MG, 2013 - 2018.

Tipo de reação		Intradérmico (%)	Intramuscular (%)	Valor de p ^a
Local	Dor	42,7	50,0	0,36
	Eritema	30,4	4,7	<0,001
	Enduração	15,3	6,3	0,10
	Prurido	20,8	4,7	0,005
Sistêmica	Cefaleia	1	2,7	0,07 ^b
	Mal-estar	2,7	1,6	1 ^b

^aQui-quadrado; ^bExato de Fisher

Os alunos que receberam a vacina antirrábica pela via intradérmica e que tiveram títulos de anticorpos insatisfatórios (65 alunos; 22,2%) receberam reforços pela via intramuscular e, destes, dois (3,1%) não responderam ao reforço e foram submetidos uma segunda dose para obter títulos de anticorpos satisfatórios.

O valor da dose de vacina antirrábica humana é de R\$49,06 reais^{3b}, então, os 63 alunos que receberam a profilaxia de pré-exposição pela via intramuscular e o reforço que foi necessário, custaram R\$9321,40 reais e os 293 alunos que receberam pela via intradérmica e os 67 reforços pela via intramuscular, tiveram um custo de R\$11911,77 reais para os cofres públicos.

DISCUSSÃO

As médias geométricas de títulos de anticorpos das sorologias realizadas após a conclusão do esquema inicial da profilaxia de pré-exposição foram significativamente maiores para os alunos que receberam a dose de vacina pela via IM, quando comparados aos que receberam pela via ID. O mesmo foi encontrado em estudo semelhante realizado por Permpalung et al, em 2013¹². Com o passar do tempo há uma diminuição na MGT em ambas as vias de aplicação da vacina PVCV, sendo que esta diminuição foi mais acentuada para os

alunos que receberam a vacina pela via IM. Estudo realizado por Cunha et al⁹ em 2009, observou que com o passar do tempo as médias geometrias de títulos de anticorpos diminuíram em 60,5% pela via ID e 57,1% pela via IM.

A proporção de indivíduos com resultado satisfatório na titulação de anticorpos é menor no grupo que recebeu a vacina pela via ID. Em um estudo avaliando dois grupos de indivíduos, Briggs et al¹³ (1992) mostraram que a persistência de anticorpos no esquema IM é mais duradoura, dois anos após terem recebido os esquemas de pré-exposição pelas vias IM e ID, 93% dos que receberam a aplicação por via IM tinham títulos de anticorpos satisfatórios (resultado da titulação maior ou igual a 0,5 UI/mL), enquanto, no grupo que recebeu a vacina pela via ID, 73% apresentou títulos satisfatórios.

Para Warrell¹⁰ (2012), embora os títulos de anticorpos sejam menores para a via ID, não há evidências de que isso seja importante clinicamente, desde que as doses de reforço subsequentes sejam eficazes. Nas situações rotineiras de utilização do esquema de pré-exposição da vacina antirrábica, onde o acesso aos serviços de saúde é fácil, as situações de risco e a possibilidade de exposição ao vírus, podem ser rapidamente identificadas, como é o caso destes alunos, e assim as diferenças encontradas entre as vias IM e ID não são relevantes⁹.

O Manual de Normas Técnicas da Profilaxia da Raiva Humana – BRASIL⁷ (2014) recomenda que uma dose da vacina aplicada pela via intramuscular seja administrada para aqueles que tiveram titulação insatisfatória e monitoramento por meio da titulação 14 dias depois. Mesmo em se tratando de doses de reforço, dois alunos não responderam ao reforço satisfatoriamente e tiveram que tomar um segundo reforço. A necessidade de manter as titulações satisfatórias para pessoas em risco permanente tem como objetivo evitar a ocorrência de morte em caso de uma exposição inadvertida.

Warrel¹¹ (2012) relatou sobre a persistência de títulos satisfatórios de anticorpos por até dois anos, sem que houvesse sido ministrado qualquer dose de reforço; neste estudo, 73,72% dos alunos vacinados pela via ID e 93,65% pela via IM, mantiveram títulos satisfatórios por até dois anos.

A razão que motiva a utilização da via intradérmica como via de aplicação da vacina antirrábica humana para estudantes e grupos de viajantes é a relação custo-benefício. Feitos em grupos, o frasco aberto pode ser utilizado rapidamente com aproveitamento total de seu conteúdo. Mesmo com as dificuldades relativas a demora nos resultados das titulações, a via intradérmica mostrou ser o caminho mais viável para os serviços de saúde.

Considerando os resultados de titulação insatisfatórios, 66 alunos tiveram este resultado em algum dos períodos avaliados, sendo que 65 deles receberam a vacina pela via ID e 1 pela via IM. Diante disto e dentre as possíveis causas, podemos citar o erro na técnica de aplicação da vacina pela via ID. Não injetar a dose total recomendada para a via pode resultar em títulos mais baixos, mas é improvável que o mesmo erro ocorra nas três doses na profilaxia de pré-exposição, mantendo, mesmo assim, o esquema imunogênico e capaz de produzir resposta, resultando em uma resposta secundária acelerada em subsequente dose de reforço ou pós-exposição¹⁰. As recomendações do Manual de Profilaxia da Raiva Humana – Brasil⁷ (2014) é que a aplicação da vacina pela via intradérmica seja realizada somente por profissional treinado na técnica. Outras hipóteses estão relacionadas a lote de fabricação da vacina e conservação, visto que 35 alunos (53,03%) que tiveram resultado de titulação insatisfatório pertenciam a uma mesma turma e receberam a profilaxia de pré-exposição em mesmo ano. Ainda, conforme relato de outros autores, 3% das pessoas pertencem ao grupo de “maus respondedores” (“low responders”) que não respondem bem a alguns estímulos antigênicos, como por exemplo, a vacina antirrábica¹⁴.

Das reações adversas pós vacinação a “Dor” foi a reação mais citada em ambas as vias (43,82% dos alunos relataram dor). Por uma limitação do estudo, não é possível descrever se essa dor é local ou sistêmica, podendo representar uma mialgia. Resultado semelhante foi achado por Cunha et al⁹ (2009), outros autores associam as reações adversas à via de aplicação e não à vacina propriamente dito.

Dentre as limitações deste estudo está a impossibilidade de conhecer como se comportaria a titulação, caso o reforço tivesse sido dado pela via intradérmica como está recomendado pelas normas internacionais, que o reforço seja feito por ambas as vias de administração. Outro ponto chave é um estudo prolongado que avaliasse por quando tempo os títulos de anticorpos são mantidos satisfatórios sem que se faça nenhum reforço, visto que foi possível acompanhar os alunos por dois anos apenas. Outros estudos demonstraram a persistência de títulos satisfatórios por até 5 anos¹¹.

Nas Normas Técnicas de Profilaxia da Raiva Humana – Brasil⁷ (2014) recomenda-se que o controle sorológico para pessoas que se expõe ao risco permanentemente, seja feito anualmente; no entanto, isto poderia ser reavaliado tendo em vista que, este estudo demonstrou a permanência de títulos de anticorpos satisfatórios por até dois anos após as três doses iniciais sem que fosse feito qualquer tipo de reforço.

CONCLUSÃO

A via IM produz uma resposta imune com títulos mais altos e mais duradouros quando comparada a via ID. No planejamento de vacinações em massa, dependendo das características do grupo de pessoas, as duas vias devem ser analisadas. Uma vacinação em massa em área de risco de transmissão da raiva com difícil acesso aos serviços de saúde, a via IM teria um resultado melhor em termos de segurança ao paciente, ainda que as duas vias produzam resposta satisfatória em caso de reexposição, e qualquer que seja a profilaxia anterior, garante células de memória para uma resposta mais rápida. A via ID é a alternativa economicamente mais viável ao serviço de saúde público e no caso destes alunos, onde o acesso ao serviço de saúde é fácil, em caso de reexposição, o uso desta via está adaptado.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Rabies [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016 [updated 2016 Mar; cited 2016 May 19]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs099/en/>
2. World Health Organization. WHO recommendations for routine immunization: summary tables [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2015 [cited 2015 Aug 15]. Available from: http://www.who.int/immunization/policy/immunization_tables/en/.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Informações de saúde (TABNET)**. 2019. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203&id=29892261&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinannet/cnv/raiva>>. Acesso em: 12 fev. 2019.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Ministério da Saúde. **Raiva: o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção**. 2019. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/raiva>>. Acesso em: 26 ago. 2019.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. **Sistema de Informação de Insumos Estratégicos**. [S. l.], 2019. Ministério da Saúde, 2019b. Disponível em: <http://sies.saude.gov.br>. Acesso em: 12 fev. 2019.
6. BRITO, Mariana Gontijo de et al. Antemortem diagnosis of human rabies in a veterinarian infected when handling a herbivore in Minas Gerais, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, [s.l.], v. 53, n. 1, p.39-44, fev. 2011. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0036-46652011000100007>.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Normas Técnicas de profilaxia da raiva humana. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/normas_tec_profilaxia_da_raiva_hum.pdf>. Acesso em: 20 jul. 2016.
8. WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO expert consultation on rabies: first report. Geneva: World Health Organization, 2005. Disponível em: http://www.who.int/rabies/trs931_%2006_05.pdf>. Acesso em: 20 set. 2016
9. CUNHA, Ricardo Siqueira et al. Equivalência e avaliação da necessidade de sorologia de controle entre esquemas de pré-exposição à raiva humana. **Revista de Saúde Pública**, [s.l.], v. 44, n. 3, p.548-554, jun. 2010. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0034-89102010005000005>.
10. WARRELL, M. J. Intradermal rabies vaccination: the evolution and future of pre-and post-exposure prophylaxis. In: TEUNISSEN, Marcel B. M. (ed.). **Intradermal Immunization**. [S. l.]: Springer Berlin Heidelberg, 2012

11. WARRELL, M.j.. Current rabies vaccines and prophylaxis schedules: Preventing rabies before and after exposure. **Travel Medicine And Infectious Disease**, [s.l.], v. 10, n. 1, p.1-15, jan. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2011.12.005>.
12. PERMPALUNG, Nitipong et al. Trend of human rabies prophylaxis in developing countries: Toward optimal rabies immunization. **Vaccine**, [s.l.], v. 31, n. 38, p.4079-4083, ago. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.06.083>.
13. BRIGGS, Deborah J.; SCHWENKE, James R.. Longevity of rabies antibody titre in recipients of human diploid cell rabies vaccine. **Vaccine**, [s.l.], v. 10, n. 2, p.125-129, jan. 1992. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0264-410x\(92\)90029-j](http://dx.doi.org/10.1016/0264-410x(92)90029-j).
14. Strady C, Jaussaud R, Beguinot I, Lienard M, Strady A. Predictive factors for the neutralizing antibody response following pre-exposure rabies immunization: validation of a new booster dose strategy. *Vaccine* 2000;18(24):2661e7.

CAPÍTULO III

3 PROFILAXIA DE PRÉ- EXPOSIÇÃO DA RAIVA: ANALISE DE FATORES QUE POSSAM INFLUENCIAR A RESPOSTA IMUNE HUMORAL DA VACINA DE CULTIVO CELULAR.

RABIES PRE-EXPOSURE PROPHYLAXIS: ANALYSIS OF FACTORS THAT MAY INFLUENCE THE HUMAN IMMUNE RESPONSE OF THE CELL CULTURE VACCINE.

RESUMO

O Ministério da Saúde indica a profilaxia de pré-exposição da raiva para as pessoas com maior risco, ou com risco de exposição permanente ao vírus da raiva. Este estudo tem por objetivo avaliar a resposta imune humoral da vacina antirrábica humana na profilaxia de pré-exposição e os fatores que influenciaram na resposta imune. Foi realizado um estudo ecológico de tendência temporal que analisou as respostas dos alunos do curso de Medicina Veterinária a um questionário contendo questões relativas a dados epidemiológicos e a fatores que possam ter interferido na resposta imune humoral da vacina antirrábica; e os resultados de exames de titulação de anticorpos. No que se refere a sexo e raça/cor, tiveram diferença significativa. Já para os fatores externos que possam interferir na resposta imune, o resultado foi significativo para a presença de doença imunossupressora nos alunos que receberam a vacina pela via intradérmica. Os fatores influenciadores da resposta imune tiveram pouca influência no resultado das titulações de anticorpos para raiva. A falha em produzir níveis de anticorpos satisfatórios parece estar diretamente ligada à via de administração da vacina.

Palavras Chave: Raiva. Vacina Antirrábica. Imunidade Humoral. Sorologia.

ABSTRACT

The Ministry of Health indicates the pre-exposure prophylaxis of rabies for people at increased risk, or at risk of permanent exposure to rabies virus. This study aims to evaluate the humoral immune response of the human rabies vaccine in the pre-exposure prophylaxis and the factors that influenced the immune response. The objective of this study was to evaluate the response of students of Veterinary Medicine to a questionnaire containing questions regarding epidemiological data and factors that may have interfered with the humoral immune response of rabies vaccine; and the results of antibody titration tests. Regarding gender and race / color, they had a significant difference. Regarding the external factors that may interfere with the immune response, the result was significant for the presence of immunosuppressive disease in the students who received the vaccine through the intradermal route. The factors influencing the immune response had little influence on the results of antibody titers for rabies. Failure to produce satisfactory antibody levels appears to be directly linked to the route of administration of the vaccine.

Keywords: Rabies. Rabies Vaccine. Humoral Immunity. Serology.

INTRODUÇÃO

A raiva humana é uma doença viral aguda, com distribuição em todo o mundo, e com letalidade próxima de 100%. O Ministério da Saúde indica a profilaxia de pré-exposição da raiva para as pessoas com maior risco, ou com risco de exposição permanente ao vírus da raiva, dada a natureza de suas atividades profissionais como médicos veterinários, biólogos, estudantes dessas categorias, auxiliares de laboratório de virologia, profissionais que atuam em centros de controle de zoonoses, ou que trabalham em área de risco. A recomendação é que se façam 3 doses nos dias 0, 7 e 28, e podem ser utilizadas as vias intramuscular profunda (IM) ou a via intradérmica (ID). O acompanhamento sorológico é feito a partir do 14º dia após a última dose na série de 3; e anualmente, dependendo da natureza da atividade e risco de exposição¹.

Todas as vacinas contra a raiva, de uso humano, são inativadas e podem ser classificadas em duas categorias: as produzidas em tecido cerebral de animais (tipo Fuenzalida e Palácios) e as elaboradas em cultura de células ou substrato considerado similar isento de tecido nervoso. Na década de 60, iniciaram as pesquisas com o substrato totalmente livre de tecido nervoso para a replicação do vírus da raiva; e já na década de 70 foi lançada a primeira vacina produzida em cultura de células diploides humanas (HDCV). Outras vacinas foram produzidas em substratos sem presença de mielina, com potência e eventos adversos semelhantes à HDCV e com custos menores⁴.

O Brasil utiliza, desde 2003, em todo Sistema Único de Saúde (SUS), vacina de cultivo celular – (Purified Vero Cell Vaccine – PVCV) que confere resposta imunológica mais precoce e mais duradoura, e menos eventos adversos que a vacina Fuenzalida e Palácios, utilizada até então¹.

A via ID é recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e amplamente utilizada em todo o mundo, mas a sua utilização depende da aprovação do governo de cada país. A motivação para o uso da vacina antirrábica pela via ID é a redução de custos com a vacinação, tanto para pacientes como para o governo, principalmente de países em desenvolvimento⁵, já que é utilizado apenas um quinto da dose feita por via IM. A utilização da via ID depende de pessoal capacitado, condições adequadas de armazenamento, e só se torna viável quando é possível agendar um grupo de pessoas, visto que, uma vez aberto o frasco de vacina, este só terá validade por 8 horas².

Estudo realizado por Morrison⁶ (1987), utilizando a vacina HDCV, documentou a diminuição significativa da resposta imune em pessoas recebendo profilaxia de pré-exposição

à raiva por via intradérmica. As causas dessa diminuição incluíam as seguintes possibilidades: armazenamento inadequado da vacina antes da administração, técnica inadequada de aplicação, interferência imunológica devido a administração de imunoglobulina sérica, imunossupressão transitória devido a tratamento contra malária concomitante à profilaxia, e a administração simultânea de múltiplas vacinas. Após uma investigação cuidadosa, apenas a terapia concomitante com cloroquina foi considerada como desempenhando um papel substancial na resposta imunológica abaixo do padrão.

Os fatores individuais podem interferir na resposta imune, como sexo, idade e estado nutricional. Estudos que testaram a capacidade funcional do sistema imune mostraram resultados mistos, alguns mostrando nenhuma mudança em relação ao estado nutricional, enquanto outros mostrando uma diminuição na resposta imune frente à desnutrição⁷. Atualmente, sabe-se que o tecido adiposo, além das funções de armazenamento e reserva energética, funciona como órgão endócrino, produzindo hormônios e moléculas de sinalização, algumas destas implicadas na regulação da resposta imune, como por exemplo a Leptina, que além de efeitos centrais no controle da ingestão e nas reservas de energia, está envolvida na deficiência da resposta imune humoral e celular⁸.

Muitos profissionais de saúde, médicos e enfermeiros, indicam que na vigência de uma profilaxia da raiva, durante os dias em que ela está sendo realizada, deve-se recomendar ao paciente que evite esforços físicos e a ingestão de bebidas alcoólicas^{3,9}.

As interações medicamentosas da vacina de Cultivo Celular PVCV, de acordo com as informações do laboratório produtor, incluem tratamentos imunossupressores e o uso de corticosteroides, que podem interferir na produção de anticorpos e causar falha na imunização¹⁰.

Este estudo tem por objetivo avaliar a resposta imune humoral da vacina antirrábica humana na profilaxia de pré-exposição e os fatores que influenciaram na resposta imune.

MÉTODOS

Este é um estudo ecológico de tendência temporal, que analisou as respostas dos alunos do curso de Medicina Veterinária de um Centro Universitário a um questionário contendo questões relativas a dados epidemiológicos e a fatores que possam ter interferido na resposta imune humoral da vacina antirrábica; e os resultados de exames de titulação de anticorpos. Responderam ao questionário os alunos do 8º, 9º e 10º período, momento em que terminam o esquema vacinal do período acadêmico, nas aulas teóricas que frequentam

regularmente, após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, nos anos de 2013 a 2018.

Foi utilizado o programa computacional Epiinfo 7, que é um software de domínio público criado pelo CDC (Centers for Disease Control and Prevention) para o gerenciamento e a análise de bancos de informações individualizados. Para este estudo o formulário continha dados pessoais do aluno - idade, cor, sexo, raça, peso - e dados do histórico da profilaxia de pré-exposição – número de doses, intervalo entre as doses, resultados da titulação de anticorpos, doses de reforço recebidas.

As vacinas foram fornecidas pela rede pública e disponibilizadas aos alunos em esquema de mutirão, sendo vacinados no próprio centro universitário. Prioritariamente os alunos que receberam as primeiras doses e em seguida aqueles que tiveram a titulação de anticorpos insatisfatória, receberam a dose de reforço ou o reforço anual.

A titulação foi realizada no laboratório privado Hermes Pardini, por meio da técnica de ensaio imunoenzimático com kit comercial, recomendado pela Fundação Ezequiel Dias (laboratório de referência estadual) e pela OMS.

Os resultados dos exames feitos pelo laboratório Hermes Pardini seguem as recomendações da OMS. O maior valor expresso nesses resultados é 4 UI/ml. Quando a titulação de anticorpos atinge um valor superior a 4 UI/ml, o resultado vem descrito como “superior a 4 UI/ml”. Desta forma o maior valor apresentado neste estudo será 4 UI/ml. O resultado é considerado insatisfatório quando a titulação é $< 0,5$ UI/mL.

Foram excluídos os registros dos alunos que não responderam ao questionário, que não assinaram o termo de consentimento livre esclarecido, e/ou que estavam com os dados vacinais incompletos.

A comparação entre os fatores que influenciaram na resposta imune, foi realizada levando em consideração a variável média geométrica do título de anticorpos neutralizantes (MGT), nos resultados das titulações realizadas na primeira titulação, após as 3 primeiras doses do esquema de pré-exposição; neste estudo convenientemente chamado de “logo após as 3 primeiras doses”.

A investigação de resultados com títulos insatisfatórios foi feita nos resultados das sorologias realizadas em 3 momentos: “logo após as 3 primeiras doses”, “um ano após” e 2 anos após”.

Para verificação da associação entre as variáveis investigadas, foi realizada uma análise estatística por meio dos testes qui-quadrado, ANOVA, Exato de Fisher e Kruskal-Walis, quando necessário, por meio do próprio software EPIINFO 7.2

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos da Universidade Federal de Uberlândia – UFU (parecer nº2975529/2018).

RESULTADOS

Ingressaram no período de 2013 a 2018, 13 turmas com uma média de 50 alunos matriculados em cada uma. A evasão média nos anos analisados foi de 23,5%.

Foram levantados dados de 505 alunos; e destes, 157 foram excluídos. Dos alunos analisados, 61 receberam o esquema inicial pela via intramuscular e 287 pela via intradérmica. Esse número varia conforme a variável analisada, visto que ao responder o questionário muitos alunos deixaram campos em branco e o registro teve que ser excluído naquela variável.

Nenhum dos alunos que recebeu a profilaxia de pré-exposição pela via intramuscular (IM) teve a titulação de anticorpos com resultado insatisfatório ($< 0,5$ UI/mL), enquanto que pela via intradérmica (ID), 63 alunos tiveram resultado de titulação insatisfatória.

Em todas as variáveis analisadas a média geométrica de títulos de anticorpos (MGT) foi mais alta para os alunos que receberam a vacina pela via IM.

A Tabela 1 apresenta os resultados das médias geométricas de títulos de anticorpos para raiva, segundo as variáveis individuais e antropométricas, e a diferença foi significativa para a variável Índice de Massa Corporal (IMC) nos alunos que receberam a vacina pela via ID.

Tabela 1. Distribuição das médias de títulos de anticorpos, logo após as 3 primeiras doses, segundo via de aplicação, variáveis individuais e antropométricas. Patos de Minas, MG, 2013 - 2018.

Variável		Intramuscular (Média ± DP)	Valor de p	Intradérmico (Média ± DP)	Valor de p
Sexo	Masculino	3,65 ± 0,8	0,23 ^a	1,98	0,82
	Feminino	3,89 ± 39		2,27	
Idade	Até 30 anos	3,80	0,64 ^a	2,1	0,07
	> De 30 anos	3,51		2,67	
IMC	Baixo	2,61	0,17	2,38	0,04
	Normal	3,78		2,01	
	Alto	3,73		2,49	
Raça/cor	Asiático	4	0,81	—	0,66
	Branco	3,63		2,19	
	Pardo	3,71		2,06	
	Negro	—		2,38	

ANOVA

No que se refere a fatores externos que possam interferir na resposta imune, podemos listar: ocorrência de profilaxia anterior uso de corticoides, portador de doença imunossupressora, uso de bebida alcoólica durante a profilaxia. A Tabela 2 mostra o resultado das MGT por fatores extrínsecos, avaliada como variável neste estudo. O resultado foi significativo para a presença de doença imunossupressora, nos alunos que receberam a vacina pela via ID, mostrando que interferiu no resultado da MGT nesses alunos.

Tabela 2. Distribuição das médias de títulos de anticorpos, logo após as 3 primeiras doses, segundo via de aplicação e variáveis de características externas. Patos de Minas, MG, 2013 - 2018.

Característica externa		Via de aplicação			
		Intramuscular	Valor de P	Intradérmica	Valor de p ^a
Profilaxia Anterior	Sim	3,90	0,68	1,9	0,39
	Não	3,75		2,16	
Usou corticóide	Sim	4	-	1,46	0,21
	Não	3,75		2,18	
Doença Imunossupressora	Sim	4	-	0,70	0,01 ^b
	Não	3,66		2,64	
Usou Bebida Alcoólica	Sim	0	-	2,04	0,97
	Não	3,66		2,19	
Seguiu o intervalo entre doses	Sim	3,5	0,31	2,22	<0,0001
	Não	3,73		2,89	

^aANOVA; ^bKruskal-Wallis

Outro fator externo ligado diretamente à técnica de aplicação da vacina antirrábica pela via ID é o aparecimento da pápula (peau d'Orange) ou nódulo logo após a aplicação, 8,4% (23) dos alunos que receberam a vacina pela via ID, notaram a formação da pápula. A diferença entre os que responderam o questionário com a formação da pápula e não formação dela, não foi significativo.

A Tabela 3 apresenta os resultados dos percentuais das variáveis individuais, antropométricas e externas nos alunos que tiveram resultado de titulação baixa. Foram analisados resultados das titulações de anticorpos em 3 períodos: logo após as 3 primeiras doses, um ano após e dois anos após, todos vacinados pela via ID.

Todos os 63 alunos que tiveram resultado insatisfatório receberam a vacina pela via ID

Dos 63 alunos que tiveram titulação com resultado insatisfatório neste estudo, 12,7% (8) tiveram esse resultado “logo após as 3 primeiras doses”, 76,2% (48) “um ano após” e 11,1% (7) “dois anos após”; e 55,55% (35) pertenciam a uma mesma turma e receberam a profilaxia de pré-exposição em um mesmo ano.

Tabela 3. Distribuição das características epidemiológicas dos alunos vacinados pela via intradérmica com resultado insatisfatório para a titulação de anticorpos. Patos de Minas, MG, 2013 - 2018.

Variável		%	Valor de p ^a
Sexo	Feminino	37,5	0,12 ^b
	Masculino	62,5	
Idade	Até 30 anos	100	1 ^b
	> Que 30 anos	0	
Raça/cor	Branco	53,22	0,16
	Pardo	41,93	
	Negro	4,85	
IMC	Baixo	3,18	0,11
	Normal	74,6	
	Alto	22,22	
Profilaxia anterior	Sim	4,77	0,38
	Não	95,23	
Usaram corticoide	Sim	1,59	0,54
	Não	98,41	
Tratamento para malária	Sim	-	NA
	Não	100	
Doença imunossupressora	Sim	-	NA
	Não	100	
Usou bebida alcoólica	Sim	12,7	0,46
	Não	87,3	
Seguiu intervalo	Sim	50,0	0,71 ^b
	Não	50,0	

^aQui-quadrado; ^bExato de Fischer

DISCUSSÃO

As médias geométricas de títulos de anticorpos dos alunos vacinados pela via IM foram maiores em todas as variáveis analisadas. Está bem determinado que a vacinação pela via IM confere títulos mais altos que pela via ID¹¹.

As características individuais podem interferir na resposta imune; num estudo realizado por Moore et al⁷ (2003), a resposta à vacinação antirrábica foi significativamente maior em indivíduos do sexo feminino do que em indivíduos do sexo masculino e o título de anticorpos diminui com o aumento da idade. Neste estudo, não houve significância estatística no resultado das MGT entre indivíduos do sexo masculino e feminino, o mesmo aconteceu para a variável idade, ou seja, não houve correlação entre sexo, idade e título sorológico, de acordo também com outros autores^{11,12}. Por uma limitação do estudo, a faixa etária dos alunos não nos permite afirmar se essa relação idade e títulos de anticorpos é mesmo verdadeira.

Estudo realizado em crianças com grau de desnutrição, de leve a moderado, utilizando a vacina antirrábica de cultivo celular, mostrou que poderiam ser imunizados, independente de seu estado nutricional. Esses achados sustentam, portanto, o número crescente de estudos que mostram que a subnutrição, de leve a moderada, tem pouco ou nenhum efeito na resposta de anticorpos a uma variedade de vacinas⁷. Isto é importante, pois influencia diretamente na saúde, determinando o risco do aparecimento de doenças. Neste estudo, as MGT mais altas estavam entre os indivíduos com IMC “alto”, independente da via de aplicação; e a comparação entre os itens desta variável foi significativo, mostrando que o estado nutricional influenciou na resposta imune da vacina antirrábica PVCV.

Não houve correlação significativa entre raça/cor dos alunos e as MGT.

Ter recebido qualquer tratamento profilático antirrábico anterior, mesmo que não tivesse anticorpos detectáveis, é suficiente para impulsionar uma resposta imune secundária¹³. Neste estudo, o fato de os alunos terem recebido algum tipo de profilaxia anterior, não influenciou de maneira significativa a resposta imune, em ambas às vias de aplicação da vacina.

Nas Normas Técnicas de Profilaxia da Raiva Humana¹, não existe recomendação de reinício da profilaxia caso sejam descumpridos os intervalos entre doses da vacina, visto que não afetam significativamente os níveis de anticorpos nos resultados das titulações¹⁴; e entre os alunos que seguiram e os não seguiram corretamente o intervalo entre as doses, a diferença foi significativa na via intradérmica, onde a MGT foi mais alta para aqueles que não cumpriram o intervalo.

O intervalo entre as doses não é determinante, mas uma diferença de uma semana entre as doses iniciais parece ser mais imunogênico. Uma ou duas doses, pelo menos, são necessárias para iniciar uma resposta imunológica, o que já seria uma vantagem, se houvesse uma exposição a um animal raivoso¹³.

O uso de medicamentos imunossupressores e os portadores de doenças imunossupressoras, particularmente aqueles com baixa a contagem de células CD4, devido à infecção por HIV, pode não responder bem a vacina de cultivo celular. Dados publicados indicam que esses pacientes tem um nível de soro neutralização deficiente, tanto na profilaxia de pré-exposição, quanto na pós-exposição^{15, 16}.

As recomendações do Manual de Normas Técnicas da Profilaxia da Raiva são de que pacientes em uso de medicamentos imunossupressores ou portador de doença imunossupressora façam a profilaxia de pré-exposição pela via IM exclusivamente¹. Dos 348 alunos pesquisados, 8 (2,29%) responderam ao questionário dizendo usar medicamento imunossupressor ou ser portador de doença imunossupressora; desses, 4 fizeram a profilaxia de pré-exposição pela via IM e 4 pela via ID. Nenhum deles apresentou titulação insatisfatória.

Warrell¹³ (2012) cita a investigação realizada em funcionários do corpo da paz, imunizados em países em desenvolvimento, com títulos insatisfatórios após imunização com a vacina PVCV pela via ID. A investigação conclui que múltiplos fatores influenciaram neste resultado, incluindo o efeito imunossupressor da cloroquina, utilizada na profilaxia da malária, que foi feita concomitante a vacina.

As interações entre o álcool e as vacinas não são bem conhecidas e, há estudos que mostram que a ingestão de álcool altera a imunidade desfavoravelmente¹⁷. No documento, “General Recommendations on Immunization”, o CDC, recomenda a não ingestão de álcool durante o período de vacinação⁹. A diferença entre as MGT dos alunos que usaram bebida alcoólica e os que não usaram, tendo como base as respostas ao questionário deste estudo, não foi significativa.

Existe uma preocupação sobre a capacidade dos profissionais de saúde em aplicar a vacina pela via ID. Supostamente aplicar, não intencionalmente, a vacina abaixo da derme – subcutânea (SC) prejudica a imunogenicidade da vacina PVCV. Quando a dose de 0,1 ml foi erroneamente depositada no subcutâneo, a resposta foi significativamente diminuída¹⁶. Na profilaxia de pré-exposição, é pouco provável que o mesmo erro ocorra nas 3 doses, mantendo a profilaxia imunogênica e capaz de produzir resposta secundária acelerada em caso de uma pós-exposição. Neste estudo somente 8,4% dos alunos que receberam a vacina pela via ID, responderam ao questionário informando que notaram a formação da pápula. A recomendação é que se a aplicação ID falhar em levantar a pápula característica (peau d'orange), a dose pode ser repetida em um local adjacente^{1, 13}. Não houve a repetição de

doses aplicadas nos alunos deste estudo, ainda que os mesmos não tivessem notado formação da pápula característica.

Além da falha técnica, outros fatores ainda devem ser destacados como falhas na produção da vacina, cadeia de frio onde ela foi armazenada, e transporte; que neste estudo servem como hipóteses à ocorrência de resultados insatisfatórios, visto que 55,55% (35) dos alunos que tiveram este resultado pertenciam a uma mesma turma e receberam a vacina em um mesmo ano.

CONCLUSÃO

Neste estudo os fatores analisados para a resposta imune tiveram pouca influencia no resultado das titulações de anticorpos para raiva. A falha em produzir níveis de anticorpos satisfatórios parece estar diretamente ligada à via de administração da vacina, neste caso a via ID.

O uso da via intradérmica como via de administração da vacina antirrábica deve ser avaliado levando em consideração a relação custo-benefício.

Antes de realizar a vacinação, os alunos devem passar por uma triagem, onde suas características epidemiológicas possam ser avaliadas e a decisão pela via de administração da vacina seja a que melhor se adapte, como por exemplo, àqueles que fazem uso de medicamentos imunossupressores ou que são portadores de doenças imunossupressoras, seguindo as recomendações das normas técnicas. Outras orientações, como o uso de bebidas alcoólicas devem ser repassadas aos alunos.

A estratégia de colocar como pré-requisito para frequentar as aulas práticas, a apresentação de um resultado de titulação satisfatória de anticorpos para raiva, garante a segurança para o aluno, ainda que a resposta secundária a uma pós-exposição seja eficaz, em quem tem profilaxia de pré-exposição, independente de título satisfatório, e manter os alunos com resultados de títulos satisfatórios os protege de uma exposição inaparente.

Estudos testando as diferentes faixas etárias e estado nutricional dos pacientes devem ser encorajados.

REFERENCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde (Org.). **Normas Técnicas de profilaxia da raiva humana**. 2019. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/normas_tec_profilaxia_da_raiva_hum.pdf>. Acesso em: 20 jul. 2016.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde (Org.). **Programa Nacional de Imunizações (PNI): 40 anos / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 236 p.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde (Org.). **Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 176 p.
4. PLOTKIN, Stanley A.; ORENSTEIN, Walter A. **Vaccines**. 3. ed. Philadelphia: Pensylvania, 1999.
5. CUNHA, Ricardo Siqueira et al. Equivalência e avaliação da necessidade de sorologia de controle entre esquemas de pré-exposição à raiva humana. **Revista de Saúde Pública**, [s.l.], v. 44, n. 3, p.548-554, jun. 2010. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0034-89102010005000005>.
6. MORRISON, Allan J. et al. Rabies Pre-Exposure Prophylaxis Using Intradermal Human Diploid Cell Vaccine: Immunologic Efficacy and Cost-Effectiveness in a University Medical Center and a Review of Selected Literature. **The American Journal Of The Medical Sciences**, [s.l.], v. 293, n. 5, p.293-297, maio 1987. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1097/00000441-198705000-00003>.
7. MOORE, Se et al. Impact of nutritional status on antibody responses to different vaccines in undernourished Gambian children. **Acta Paediatrica**, [s.l.], v. 92, n. 2, p.170-176, 2 jan. 2007. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2003.tb00522.x>.
8. SILVA, Karla Melo Ferreira da. **Efeitos da obesidade sobre parâmetros imunológicos, hematológicos e bioquímicos em ratos endotoxêmicos**. 2010. 125 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Nutrição, Universidade Federal de Pernambuco, Pernambuco, 2010. Disponível em: <<https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/8179>>. Acesso em: 25 fev. 2019.
9. CDC CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION.. **General Recommendations on Immunization**. 2011. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6002a1.htm>>. Acesso em: 18 jan. 2019.
10. SILVIA REGINA Q. SPERB (São Paulo). Responsável Técnico. **VACINA raiva (inativada): vírus rábico inativado**. 2016. Disponível em: <https://docs.google.com/gview?url=https://uploads.consultaremedios.com.br/drug_leaflet/Bula-Vacina-Contra-Raiva-Uso-Humano-Paciente-Consulta-Remedios.pdf?1553004370&embedded=true>. Acesso em: 14 out. 2016.

11. SHAW, Marc M.; LEGGAT, Peter A.; WILLIAMS, Megan L.. Intradermal pre-exposure rabies immunisation in New Zealand. **Travel Medicine And Infectious Disease**, [s.l.], v. 4, n. 1, p.29-33, jan. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2004.11.005>.
12. BRIGGS, Deborah J.; SCHWENKE, James R.. Longevity of rabies antibody titre in recipients of human diploid cell rabies vaccine. **Vaccine**, [s.l.], v. 10, n. 2, p.125-129, jan. 1992. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0264-410x\(92\)90029-j](http://dx.doi.org/10.1016/0264-410x(92)90029-j).
13. WARRELL, M.j.. Current rabies vaccines and prophylaxis schedules: Preventing rabies before and after exposure. **Travel Medicine And Infectious Disease**, [s.l.], v. 10, n. 1, p.1-15, jan. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2011.12.005>.
14. RUPPRECHT, Charles E.; GIBBONS, Robert V.. Prophylaxis against Rabies. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 351, n. 25, p.2626-2635, 16 dez. 2004. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmcp042140>.
15. DODET, B.. Report of the Fifth AREB Meeting. **Vaccine**, [s.l.], v. 27, n. 18, p.2403-2407, abr. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.02.012>.
16. WARRELL, M. J. Intradermal Rabies Vaccination: The Evolution and Future of Pre- and Post-exposure Prophylaxis. *In*: TEUNISSEN, Marcel B.M. **Intradermal Immunization**. [S.l.]: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2012.
17. ROSMAN, Alan S. et al. Efficacy of a High and Accelerated Dose of Hepatitis B Vaccine in Alcoholic Patients. **The American Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 103, n. 3, p.217-222, set. 1997. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9343\(97\)00132-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9343(97)00132-0).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mesmo a raiva sendo um grave problema de saúde pública e ainda que o Ministério da Saúde tenha, desde 1973, o Programa Nacional de Profilaxia da Raiva (PNPR) com o objetivo de promover no país, ações sistemáticas de combate à raiva humana, como o controle desta zoonose em animais domésticos, por meio das campanhas de vacinação antirrábicas, e o tratamento das pessoas expostas ao risco de adquirir a doença, não há uma área do país que seja considerada área de raiva controlada.

Ao longo dos anos, as campanhas de vacinação antirrábica animal, acarretaram uma mudança no perfil das espécies agressoras nos casos de raiva humana notificadas, sendo que hoje o morcego, assume o papel principal como espécie agressora. No entanto, no que se refere aos tratamentos profiláticos antirrábicos humanos, o cão se mantém como a espécie agressora que desencadeia o maior número de notificações deste agravo.

Embora a raiva esteja controlada na maioria dos estados brasileiros e a ocorrência da doença em humanos tenha diminuído significativamente nos últimos anos, é grande o número de tratamentos pós-exposição efetuados em decorrência do envolvimento de pessoas em acidentes com cães ou gatos. Esses acidentes, principalmente as mordeduras, acarretam grandes preocupações, não apenas pela possibilidade de transmissão da raiva, pelos danos físicos (algumas vezes fatais) e emocionais, mas também pelas despesas geradas em decorrência dos cuidados em medicina assistencial. Essa preocupação com o aspecto econômico da raiva já vem sendo manifestada há algum tempo pelas autoridades do próprio Ministério da Saúde.

Em 2018, o Ministério da Saúde mudou o esquema do tratamento profilático antirrábico humano devido a escassez e diminuição nos estoques disponíveis da vacina antirrábica humana. Sendo assim a viabilidade de uso da via intradérmica, como via de aplicação de escolha ganhou um papel de destaque, por utilizar 1/5 da dose.

A via intradérmica deve ser avaliada como alternativa mais econômica ao tratamento de pré-exposição, no entanto, as características da região, como o acesso rápido aos serviços de saúde e à vacina antirrábica devem ser considerados antes de optar por esta via de aplicação da vacina, uma vez que a manutenção de títulos de anticorpos satisfatórios é menor para esta via de aplicação da vacina, como demonstrado neste estudo.

A incapacidade operacional do Laboratório de referencia estadual da Fundação Ezequiel Dias – FUNED em atender a demanda das sorologias das profilaxias de pré-

exposição dos profissionais e alunos de cursos com risco de exposição ao vírus rábico, como é o caso dos alunos de Medicina Veterinária, em tempo hábil, é um ponto a ser considerado no planejamento das profilaxias de pré-exposição caso o paciente não possa arcar com os custos de um exame em laboratório particular.

Outro ponto importante, antes de realizar a profilaxia de pré-exposição, é realizar uma anamnese do paciente para saber sobre ser portador de doença imunossupressora e/ou uso de medicamentos imunossupressores de forma crônica, antes de decidir a via de aplicação da vacina antirrábica. O Treinamento dos profissionais da atenção primária, nesses casos pode ser o caminho mais curto para a solução desse problema.

A profilaxia de pré-exposição deveria ser mais bem encorajada pelas Faculdades e Universidades dado o perfil epidemiológico da raiva no Brasil. Mesmo depois da vida acadêmica o controle sorológico e a vacinação de reforço deveria ser melhor divulgada à população interessada que muitas vezes não procura o serviço por falta de conhecimento. O envolvimento dos conselhos de classe nessa divulgação pode ser importante ferramenta de promoção da saúde para este público.

ANEXO 1 - Comprovante de submissão do artigo Capítulo II.

30/04/2019

ScholarOne Manuscripts



Revista Brasileira de Saúde Ocupacional

[Início](#)[Autor](#)

Confirmação da submissão

[Imprimir](#)

Obrigado pela sua submissão

Submetido para

Revista Brasileira de Saúde Ocupacional

ID do manuscrito

RBSO-2019-0097

Título

RESPOSTA IMUNE HUMORAL DA VACINA ANTIRRÁBICA HUMANA EM ACADÊMICOS DE MEDICINA VETERINÁRIA

Autores

Britto, Fabiana Maria

Cunha, Guilherme

Limongi, Jean

Bonito, Rosuila

Miranda, Victória

Data da submissão

30-abr-2019

ANEXO 2 - Comprovante de submissão do artigo Capítulo III

30/04/2019

ScholarOne Manuscripts



Revista Brasileira de Saúde Ocupacional

[Início](#)[Autor](#)

Confirmação da submissão

[Imprimir](#)

Obrigado pela sua submissão

Submetido para

Revista Brasileira de Saúde Ocupacional

ID do manuscrito

RBSO-2019-0098

Título

PROFILAXIA DE PRÉ- EXPOSIÇÃO DA RAIVA: FATORES INFLUENCIADORES DA RESPOSTA IMUNE HUMORAL DA VACINA DE CULTIVO CELULAR.

Autores

Britto, Fabiana Maria

Cunha, Guilherme

Limongi, Jean

Bonito, Rosuila

Miranda, Victória

Data da submissão

30-abr-2019

ANEXO 3 - Parecer consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: RESPOSTA IMUNE HUMORAL DA PROFILAXIA DE PRÉ-EXPOSIÇÃO DA RAIVA HUMANA

Pesquisador: Rosuila Fratari Bonito

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 87170617.6.0000.5152

Instituição Proponente: Universidade Federal de Uberlândia/ UFU/ MG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.795.529

Apresentação do Projeto:

Trata-se de análise de respostas às pendências apontadas no parecer consubstanciado número 2.744.305, de 28 de Junho de 2018.

Segundo os pesquisadores

A raiva é considerada uma das mais importantes zoonoses conhecidas e se mantém como um sério problema de saúde pública em todo o mundo. (FRIAS, 2012). Os esquemas de profilaxia da raiva no Brasil são recomendados de acordo com as normas técnicas preconizadas pelo Ministério da Saúde, variando da dispensa de profilaxia à indicação de vacina antirrábica com ou sem soro heterólogo ou imunoglobulina (WADA et al., 2011). A possibilidade de transmissão da raiva é a primeira razão que move a investigação da resposta imune humoral, já que o tratamento profilático é critério de evitabilidade de novos casos. Desta forma, o esquema de profilaxia de pré-exposição tem um caráter preventivo, podendo simplificar o esquema de prevenção da doença e abaixar seus custos, por diminuir o número de doses de vacina necessárias. Segundo o Manual de Normas Técnicas da Profilaxia da Raiva Humana (2011) o esquema da profilaxia de pré-exposição é feito em três doses com avaliação sorológica após o 10º dia, sendo administrado pelas vias intramuscular (IM) ou intradérmica (ID) esta última utiliza 1/5 da dose da via IM. Dessa forma, o esquema de pré-exposição pode ficar menos oneroso para o sistema público de saúde. No

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
 Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144
 UF: MG Município: UBERLÂNDIA
 Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4335 E-mail: cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 2.795.529

entanto, torna-se necessário avaliar se esta é semelhante quando comparado a utilização das duas vias de administração ou ainda se há diferença na resposta imune humoral quando na dose de reforço.

METODOLOGIA PROPOSTA

Este é um estudo ecológico de tendência temporal que analisará o banco de dados existente na Coordenação do Curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário de Patos de Minas. O banco de dados é formado pelas respostas sorológicas obtidas do esquema de profilaxia de pré exposição da raiva humana e a sorologia de controle, feita nos estudantes matriculados e regulares do 3º período em diante, com mais de 18 anos, quando se dá o início da participação deles em aulas práticas. Ingressam anualmente cinco turmas sendo duas no período diurno e três no período noturno com cerca de 60 alunos em cada turma.

As vacinas são fornecidas pela rede pública e são disponibilizadas aos alunos em esquema de mutirão onde são vacinados, na própria escola; prioritariamente os alunos que receberão as primeiras doses e em seguida aqueles que tiveram a titulação de anticorpos baixa e que deverão receber a dose de reforço, ou reforço anual. Como o laboratório de referência estadual da Fundação Ezequiel Dias – FUNED - não disponibiliza o exame de titulação de anticorpos por falta de capacidade técnica para atender a esta demanda, os alunos estão realizando a titulação no laboratório Hermes Pardini. Os exames são pagos pelos alunos. Serão utilizados os dados das sorologias obtidas entre os anos de 2014, ano em que a primeira turma estava em seu 3º período a 2018 ano em que a terceira turma concluirá o curso.

Os alunos do 9º período serão contatados em âmbito escolar ao final das aulas teóricas que frequentam regularmente, para responderem a um questionário, após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, contendo questões relativas a dados epidemiológicos e ao histórico vacinal no momento em que terminam o esquema vacinal do período acadêmica e outras questões. Os resultados das sorologias serão inseridos no banco de dados do programa EpiInfo versão 7, serão analisados posteriormente e serão apresentados em tabelas e gráficos.

CRITÉRIO DE INCLUSÃO:

Participarão todos os alunos do 3º período em diante, com 18 anos ou mais, que assinarem o

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
 Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144
 UF: MG Município: UBERLÂNDIA
 Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4335 E-mail: cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 2.795.529

termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e que completaram o esquema de profilaxia de pré-exposição da raiva humana.

CRITÉRIO DE EXCLUSÃO:

Serão excluídos os alunos matriculados no primeiro e segundo períodos, e os outros dos períodos subsequentes que não aceitaram participar da pesquisa, ou que não tenham 18 anos. Também serão excluídos aqueles que não completaram o esquema de profilaxia de pré-exposição ou que desistiram do curso e ficaram sem histórico registrado.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO

O presente trabalho objetiva realizar um estudo ecológico de tendência temporal analisando a resposta imune humoral decorrente do esquema de profilaxia de pré-exposição da raiva humana nos acadêmicos do curso de Medicina Veterinária, pela via intradérmica, e de doses de reforço por via intramuscular.

OBJETIVO SECUNDÁRIO

- 1- Conhecer, através de sorologia, a resposta imune humoral da profilaxia de pré-exposição com a vacina antirrábica, por via intradérmica realizadas no grupo de risco.
- 2- Conhecer, através de sorologia, a resposta imune humoral após a dose de reforço da vacina na profilaxia de pré-exposição por via intramuscular no grupo de risco dos não responsivos.
- 3- Comparar a resposta imune humoral após esquema de pré-exposição com a vacina antirrábica humana, por via intradérmica, do grupo de risco tendo como base os parâmetros sexo e idade.
- 4- Cotejar a resposta imune humoral após reforço do esquema de pré-exposição com a vacina antirrábica humana, por via intramuscular no grupo de risco dos não responsivo tendo como base os parâmetros sexo e idade.

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
 Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144
 UF: MG Município: UBERLÂNDIA
 Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4335 E-mail: cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 2.795.529

5- Avaliar as reações adversas pós-vacinação ocorridas nas duas vias de administração.

6- Determinar a adequabilidade da conduta profilática (via de administração) de pré-exposição tendo em vista a resposta imune humoral.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os pesquisadores

RISCOS:

Os riscos consistem na identificação do participante. Para prevenir esse impasse, toda e qualquer informação pessoal referente aos voluntários desta pesquisa será mantido em sigilo, garantindo a confidencialidade da pesquisa e a proteção das identidades e das informações pessoais dos participantes da pesquisa, e o risco será minimizado com o uso de códigos ou nomes fictícios para identificação dos alunos. E ainda há chances de desabastecimento do imunobiológico na rede pública.

BENEFÍCIOS:

Os benefícios incluem um melhor conhecimento da resposta imune humoral nas diferentes vias de administração da vacina antirrábica humana, e ainda sobre os fatores que podem interferir nesta resposta imune humoral.

Outro benefício é dar conhecimento ao grupo de alunos de como está sua resposta imune humoral, considerando que todos devem ter resposta protetora por questões de risco profissional.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa com relevância científica

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Devidamente apresentados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A pesquisadora atendeu as pendências apontadas no parecer n.º número 2.744.305, de 28 de Junho de 2018.

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
 Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144
 UF: MG Município: UBERLÂNDIA
 Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4335 E-mail: cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 2.795.529

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12, o CEP manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Data para entrega de Relatório Final ao CEP/UFU: Abril de 2019.

OBS.: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

O CEP/UFU lembra que:

- a- segundo a Resolução 466/12, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo sujeito de pesquisa.
- b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.
- c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento a Resolução CNS 466/12, não implicando na qualidade científica do mesmo.

Orientações ao pesquisador :

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12) e deve receber uma via original do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS 466/12), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS 466/12). É papel de o pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
 Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144
 UF: MG Município: UBERLÂNDIA
 Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4335 E-mail: cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 2.795.529

enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res.251/97, item III.2.e).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_966892.pdf	07/07/2018 10:51:26		Aceito
Outros	respostaoparecercep1.doc	07/07/2018 10:46:56	Rosuita Fratari Bonito	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetonovo.docx	07/07/2018 10:45:06	Rosuita Fratari Bonito	Aceito
Outros	respostaoparecercep.doc	15/06/2018 14:16:58	Rosuita Fratari Bonito	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	15/06/2018 11:09:45	Rosuita Fratari Bonito	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.docx	14/06/2018 14:38:35	Rosuita Fratari Bonito	Aceito
Outros	Pesquisadores.docx	06/03/2018 15:04:06	Rosuita Fratari Bonito	Aceito
Declaração de Pesquisadores	scan0151.pdf	10/11/2017 09:20:51	Rosuita Fratari Bonito	Aceito
Outros	questionario.pdf	18/09/2017 16:26:19	Rosuita Fratari Bonito	Aceito
Outros	scan0120.pdf	18/09/2017 15:45:36	Rosuita Fratari Bonito	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	scan0121.pdf	18/09/2017 15:42:56	Rosuita Fratari Bonito	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
 Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144
 UF: MG Município: UBERLÂNDIA
 Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4335 E-mail: cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 2.795.529

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

UBERLÂNDIA, 01 de Agosto de 2018

Assinado por:
Karine Rezende de Oliveira
(Coordenador)

ANEXO 4 - Questionário aplicado aos alunos:

Questionário ao usuário:

PARTE 1: DADOS PESSOAIS

IDADE (EM ANOS): _____

SEXO: _____ (MASCULINO/FEMININO)

COR/RAÇA: () BRANCO () NEGRO () PARDO () INDÍGENA () ASIÁTICA/AMARELA

ALTURA (aproximada em metros): _____

PESO (aproximado em kilos): _____

PARTE 2: FATORES QUE POSSAM INTERFERIR NA RESPOSTA IMUNE

- Sofreu algum acidente antirrábico antes de receber a profilaxia de pré-exposição?
() SIM () NÃO
- Em caso afirmativo na questão anterior, foi necessário receber tratamento profilático?
() SIM () NÃO
- Fez uso, durante a profilaxia de pré-exposição para raiva de medicamentos imunossupressores, como por exemplo, corticoides?
() SIM () NÃO
- Já fez tratamento para malária?
() SIM () NÃO
- É portador de alguma doença imunossupressora?
() SIM () NÃO
- Fez uso de álcool durante a profilaxia?
() SIM () NÃO

PARTE 3: REAÇÕES ADVERSAS PÓS-VACINAÇÃO

- Quais desses sintomas você teve após receber as doses de vacina antirrábica na profilaxia de pré-exposição:
 - A) Na aplicação intradérmica, houve a formação do nódulo?
() SIM () NÃO
 - B) Nas doses recebidas pela via intradérmica:
() DOR () ERITEMA (vermelhidão) () ENDURAÇÃO () PRURIDO (coceira)
() CEFALÉIA () MAL-ESTAR
 - C) Nas doses recebidas pela via intramuscular:
() DOR () ERITEMA (vermelhidão) () ENDURAÇÃO () PRURIDO (coceira)
() CEFALÉIA () MAL-ESTAR

ANEXO 5 - Termo de consentimento livre e esclarecido.

Você está sendo convidado(a) para participar da pesquisa intitulada **RESPOSTA IMUNE HUMORAL DA PROFILAXIA DE PRÉ-EXPOSIÇÃO DA RAIVA HUMANA**, sob a responsabilidade das pesquisadoras Fabiana Maria Andrade Britto – Universidade Federal de Uberlândia e Rosuila Fratari Bonito – Universidade Federal de Uberlândia. Nesta pesquisa estamos buscando avaliar a resposta imune humoral da profilaxia de pré-exposição da raiva humana nos acadêmicos do curso de Medicina Veterinária, pela via intradérmica, e de doses de reforço por via intramuscular.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será obtido pela pesquisadora Fabiana Maria Andrade Britto no Centro Universitário de Patos de Minas UNIPAM, local de realização da pesquisa, no momento da aplicação do questionário. Você terá 10 minutos para decidir se quer participar desta pesquisa - conforme item IV da Resol. CNS 466/12 ou Cap. III da Resol. 510/2016.

Na sua participação você responderá a um questionário contendo questões relacionadas a profilaxia de pré-exposição da raiva, seus fatores determinantes e condicionantes. Serão pesquisados também os seus registros de histórico vacinal que constam nos arquivos do Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM.

Em nenhum momento você será identificado. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a sua identidade será preservada.

Você não terá nenhum gasto e ganho financeiro por participar na pesquisa.

Os riscos consistem na identificação do participante (para prevenir esse impasse, toda e qualquer informação pessoal referente aos voluntários desta pesquisa será mantido em sigilo, garantindo a confidencialidade da pesquisa e a proteção das identidades e das informações pessoais dos participantes da pesquisa). O risco será minimizado com o uso de códigos ou nomes fictícios para identificação dos pacientes.

Os benefícios incluem um melhor conhecimento da resposta imune humoral nas diferentes vias de administração da vacina antirrábica humana, e ainda sobre os fatores que podem interferir nesta resposta imune humoral.

Você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem qualquer prejuízo ou coação. Até o momento da divulgação dos resultados, você também é livre para solicitar a retirada dos seus dados, devendo o pesquisador responsável devolver-lhe o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado por você.

Uma via original deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com você.

Em caso de qualquer dúvida ou reclamação a respeito da pesquisa, você poderá entrar em contato com: Fabiana Maria Andrade Britto, telefone (34) 2106-1159, Universidade Federal de Uberlândia, Avenida João Naves de Ávila 2121, Bairro Santa Monica, Uberlândia, Minas Gerais. Você poderá também entrar em contato com o CEP - Comitê de Ética na Pesquisa com Seres Humanos na Universidade Federal de Uberlândia, localizado na Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, *campus* Santa Mônica – Uberlândia/MG, 38408-100; telefone: 34-3239-4131. O CEP é um colegiado independente criado para defender os interesses dos participantes das pesquisas em sua integridade e dignidade e para contribuir para o desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos conforme resoluções do Conselho Nacional de Saúde.

Uberlândia, ____ de _____ de _____

Assinatura do(s) pesquisador(es)

Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

Assinatura do participante da pesquisa