

ESQUEMA REDUZIDO DE VACINAÇÃO ANTI-RÁBICA HUMANA PRÉ-EXPOSIÇÃO E AVALIAÇÃO DE DOSES ANUAIS DE REFORÇO

Esther Luiza Bocato Chamelet *
Murillo Pacca de Azevedo *
Silvana Regina Favoretto **
Sosthenes Vital de Kerbrie *
Luiza Terezinha Madia de Souza *

CHAMELET, E.L.B. et al. Esquema reduzido de vacinação anti-rábica humana pré-exposição e avaliação de doses anuais de reforço. *Rev. Saúde públ., S. Paulo*, 16:144-8, 1982.

RESUMO: São apresentados os resultados do emprego de esquema de vacinação anti-rábica humana pré-exposição, constituído de 3 doses de vacina tipo Fuenzalida-Palacios administradas a 165 pacientes em dias alternados, mais uma dose de reforço no 30º dia após a dose inicial. Os títulos de anticorpos foram determinados por prova de soroneutralização em amostras de sangue colhidas antes, 30 e 40 dias após administração da primeira dose. Verificou-se que no 30º dia, 74,6% dos pacientes apresentaram anticorpos neutralizantes no soro, valor que se elevou a 98,1% no quadragésimo dia, o que mostra a eficácia do esquema em relação à resposta imunitária em tempo relativamente curto e a importância da dose de reforço como estímulo à produção de anticorpos. Nos pacientes submetidos às doses anuais de reforço num período de 10 anos, verificou-se aumento gradual da presença de anticorpos antes da administração da dose de reforço subsequente, até atingir valores de 100%. Face aos resultados obtidos foi sugerido que as doses de reforço sejam administradas a intervalos de tempo maiores e precedidas da titulação de anticorpos a fim de se avaliar da necessidade ou não de sua administração.

UNITERMOS: Raiva, vacina. Vacinação.

INTRODUÇÃO

A imunização anti-rábica pré-exposição é imperativa a grupos profissionais cuja atividade os obrigue à permanência em áreas de alto risco. Entre esses indivíduos expostos estão os pesquisadores que manuseiam o vírus rábico em laboratórios, veterinários, laçadores de animais, naturalistas, entre outros.

A vacina deverá conter elevado teor imunogênico para que o esquema preconizado possa revelar alta resposta imunitária com pequenas quantidades de antígeno, estando ainda relativamente livre de fatores encefalitogênicos^{4,7,9}.

É recomendável que o ingresso na área de alto risco ao contágio só se processe após

* Do Instituto Pasteur da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo -- Av. Paulista, 393 - 01311 -- São Paulo, SP -- Brasil.

** Da Fundação do Desenvolvimento Administrativo -- Rua Cristiano Viana, 428 -- 05411 -- São Paulo, SP -- Brasil.

avaliação sorológica, razão pela qual o esquema a ser indicado deverá propiciar resposta no menor tempo possível.

O esquema recomendado por autores norte-americanos, empregando a vacina DEV, consiste na administração de 2 doses de 1 ml por via subcutânea a intervalos de 30 dias, com uma dose de reforço 6 meses após^{3,6,10}. Resposta mais rápida pode ser obtida pela administração de 3 doses de 1 ml a intervalos semanais com reforço administrado após 6 meses^{1,3,6,10,12}. Em ambos os casos as determinações para a presença de anticorpos circulantes far-se-ão 3 a 4 semanas após a administração da dose de reforço. Fuenzalida⁴ obteve melhores resultados empregando vacina preparada a partir de cérebro de camundongos recém-nascidos num esquema que consiste na administração de 3 doses de 2 ml por via subcutânea⁴.

De acordo com a Comissão de Feritos em Raiva da OMS⁹, uma vez verificada a resposta imunitária ao esquema inicial, os pacientes deverão receber reforços de vacina a intervalos de 1 a 3 anos, enquanto permanecerem na área de risco.

O presente trabalho tem por objetivo relatar os resultados obtidos na imunização anti-rábica pré-exposição ao contágio com a vacina tipo Fuenzalida-Palacios em esquema reduzido, bem como avaliar os efeitos das revacinações anuais e a presença de anticorpos num período de dez anos.

MATERIAL E MÉTODOS

Pacientes — Foram submetidos à vacinação anti-rábica, com esquema reduzido, 165 pacientes, profissionais com atividade em área de alto risco, na maioria do sexo masculino e com idades variáveis entre 18 e 48 anos. Os que permaneciam na área de risco eram submetidos a doses anuais de reforço.

Vacina — Empregou-se a vacina do tipo Fuenzalida-Palacios produzida pelo Instituto Butantan, que consiste numa suspensão a 2% de cérebro de camundongos lactentes inoculados com vírus amostra Pasteur, inati-

vada por irradiação Ultra Violeta tendo como conservadores ácido fênico a 0,1% e Timerosol a 1/10.000. Todos os lotes de vacina foram submetidos à prova de potência de acordo com o método de Habel⁵ tendo sido os valores encontrados, sempre superiores a $10^{6,0}DL_{50}$.

Esquema de vacinação — Foram administrados em dias alternados, 1 ml de vacina por via subcutânea num total de 3 doses e uma dose de reforço 30 dias após o início da vacinação. Doses anuais subsequentes (1 ml) foram administradas e os pacientes observados no período de 1972 a 1981.

Soro — Amostras de sangue foram colhidas por punção venosa nos dias 0, 30 e 40, da vacinação bem como antes e 10 dias após cada dose anual de reforço.

As amostras de soro separadas foram conservadas a -20°C até o momento da titulação de anticorpos realizada pela técnica de soro-neutralização² com os cálculos efetuados pelo método de Reed e Muench¹¹.

RESULTADOS

A Tabela apresenta os valores dos títulos em anticorpos anti-rábicos dos pacientes submetidos à vacinação pré-exposição ao contágio.

Nenhum dos pacientes havia sido submetido à vacinação anti-rábica anterior e assim não foi verificada presença de anticorpos nas amostras dos soros colhidos antes da administração do antígeno. (título < 5 no dia zero).

Das amostras colhidas após a administração das três primeiras doses (dia 30 do início da vacinação), 123 (74,6%) apresentaram títulos em níveis que variaram entre 5 a 625, das quais 56 (34%) com títulos superiores a 25.

Na coleta efetuada no quadragésimo dia, 10 dias após a dose de reforço, o percentual de resposta elevou-se para 98,1% (150 pacientes) sendo que apenas 3 pacientes deixaram de responder.

T A B E L A

Resposta imunitária obtida pelo esquema de vacinação anti-rábica de 3 + 1 doses.

Título	Coleta de soro	Dia zero		Dia 30		Dia 40	
		Número pacientes	%	Número pacientes	%	Número pacientes	%
		< 5	165	100,0	42	25,4	3
5 — 25	0	0,0	67	40,6	89	58,2	
25 — 125	0	0,0	41	24,9	37	24,2	
125 — 625	0	0,0	15	9,1	24	15,7	
Total		165	100,0	165	100,0	153	100,0

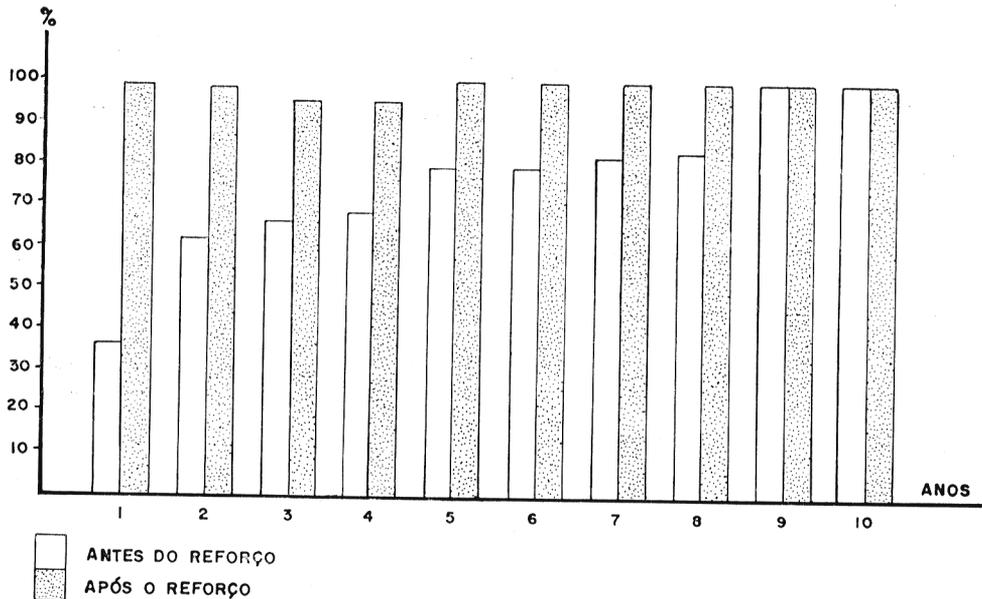


Fig. — Percentual de resposta imunitária observada antes e após reforços anuais, em pacientes que receberam o esquema básico de imunização pré-exposição. (1972-1981).

Como se pode verificar posteriormente, esses mesmos pacientes continuaram a não responder ao antígeno em termos de produção de anticorpos neutralizantes, após reforços anuais efetuados durante 4 anos

consecutivos, razão pela qual foram afastados da área de alto risco.

Após o esquema básico de imunização, foram administrados reforços anuais aos pacientes que permaneceram nas áreas de

super exposição e a figura nos mostra os percentuais dos pacientes que apresentaram título de anticorpos antes e depois dos respectivos reforços.

Verifica-se que após o primeiro ano da aplicação do esquema em estudo, 37,1% dos pacientes ainda apresentam níveis de anticorpos detectáveis, índice esse que se eleva gradualmente nos anos subseqüentes, atingindo o percentual de 80% no quinto ano.

Entre o quinto e o oitavo ano, a presença de anticorpos é observada mesmo antes da aplicação da dose de reforço em 80 a 90% dos pacientes, atingindo valor de 100% após o nono ano.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Os resultados obtidos na vacinação com o esquema reduzido indicam a eficácia do mesmo quando se trata de imunização pré-exposição, utilizada com o objetivo de desencadear no sistema imuno competente, uma resposta primária. O esquema em questão propiciou alto índice de resposta em curto período.

Dos pacientes observados neste esquema de vacinação verifica-se que em 3 deles (1,9%), mesmo após o reforço, a sorologia permaneceu negativa, fazendo supor ausência de resposta humoral específica ou que esta se fez em níveis tão baixos a ponto de não ser detectável.

Os reforços são considerados imprescindíveis nos esquemas de imunização pré-exposição ao contágio^{1,3,8,10}. Os nossos resultados mostram que 25,4% dos pacientes que deixaram de responder ao esquema básico de 3 doses apresentaram resposta após reforço em níveis elevados de anticorpos.

A observação dos índices de anticorpos rábicos realizados anualmente nos pacientes submetidos à imunização básica mostra que após o primeiro ano, 37,1% dos mesmos mantêm resposta imune antes da administração da dose anual de reforço, sendo que os demais pacientes respondem rapidamente à dose de reforço mostrando a persistência da memória imunológica através da mobilização de suas células imunocompetentes.

A partir do segundo ano e até o oitavo, o número de pacientes, cujos títulos em anticorpos permanecem em níveis detectáveis antes da administração da dose subseqüente de reforço, cresce gradualmente, até atingir o nível máximo (100%) a partir do nono ano.

A fim de que se possa reduzir o número de doses de vacina anti-rábica deve-se recomendar, de acordo com os resultados do presente trabalho, que os reforços anuais sejam administrados somente após o estudo sorológico individual, principalmente a partir do segundo ano quando o número de pacientes (62,8%), cujos títulos permanecem em níveis altos, é significativamente elevado.

CHAMELET, E.L.B. et al. [A reduced schedule for anti-rabic pre-exposure vaccination in humans and annual assessment booster doses]. *Rev. Saúde públ.*, S. Paulo, 16:144-8, 1982.

ABSTRACT: A reduced schedule for a pre-exposure anti-rabic immunization of humans with 3 doses of 1 ml of Fuenzalida-Palacios type vaccine administered on alternate days, plus one booster 30 days after the first dose, was related. The blood samples were collected on the 0, 30th and 40th day after the first vaccine dose and the antibody titration was performed by serum neutralizing test. It was observed that 74.6% of the patients presented serum neutralizing antibodies on the 30th day and 98.1% on the 40th day, demonstrating the efficacy of this reduced schedule in stimulating the antibody response in a short time. The importance of a booster dose was emphasized. In the patients submitted to annual boosters over a period of 10 years, a gradual increase in the number of patients with anti-rabic antibodies before the subsequent booster dose was observed, reaching the level of 100% in the 9th year. It was suggested that the booster doses be administered at longer intervals and after antibody titration in order to evaluate the need for the administration of the booster dose.

UNITERMS: Rabies vaccine. Vaccination.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDERSON, G.R. et al. Avian embryo rabies immunization. I. Duck-embryo vaccine administered intradermally in man. *Amer. J. Hyg.*, 71:158-67, 1960.
2. ATANASIU, P. Titration des anticorps rabiques sur les sérums humains. *Bull. Off. int. Epiz.*, 67:383-7, 1967.
3. COREY, L. et al. Treatment of persons exposed to rabies. *J. Amer. med. Ass.*, 232:272-6, 1975.
4. FUENZALIDA, E. Human pre-exposure rabies immunization with suckling mouse brain vaccine. *Bull. Wld Hlth Org.*, 46: 561-3, 1972.
5. HABEL, K. Prueba de potencia de Habel. In: Kaplan, M.M. & Koprowski, H. *La rabia: técnicas de laboratorio*. 3ª ed. Ginebra, OMS, 1976. p. 290-1.
6. HATTWICK, M.D. et al. Pre-exposure rabies prophylaxis. *J. Amer. vet. med. Ass.*, 160:136-8, 1972.
7. HELD, J.R. et al. Imunización humana con vacuna antirrábica de cerebro de ratón lactante. *Bol. Ofic. sanit. panamer.*, 73:565-75, 1972.
8. MOREIRA, E.C. et al. Imunización preventiva contra la rabia humana. *Bol. Ofic. sanit. panamer.*, 73:110-6, 1972.
9. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ. Comité d'Experts de la Rage. Genève, 1972. 6^e rapport. Genève, 1973. (Rapp. techn. Ser., 523).
10. PLOTKIN, S.A. et al. Prevention of rabies in man. *J. infect. Dis.*, 123:227-40, 1971.
11. REED, L.J. & MUENCH, H. A simple method of estimating fifty per cent end-points. *Amer. J. Hyg.*, 27:493-7, 1938.
12. RUSSEL, L.H. et al. Accidental exposure of veterinary students to rabies. *J. Amer. vet. med. Ass.*, 171:1184-6, 1977.

Recebido para publicação em 06/11/1981

Aprovado para publicação em 14/04/1982