

Raiva

CID 10: A82

Características gerais

Descrição

Antropozoonose transmitida ao homem pela inoculação do vírus presente na saliva e secreções do animal infectado, principalmente pela mordedura e lambedura. Caracteriza-se como uma encefalite progressiva e aguda que apresenta letalidade de aproximadamente 100%.

Sinonímia

Encefalite rábica e hidrofobia.

Agente etiológico

O vírus rábico pertence à família Rhabdoviridae e gênero *Lyssavirus*.

Possui aspecto de projétil e genoma constituído por RNA.

Apresenta dois antígenos principais: um de superfície, constituído por uma glicoproteína, responsável pela formação de anticorpos neutralizantes e adsorção vírus-célula, e outro interno, constituído por uma nucleoproteína, que é grupo específico.

O gênero *Lyssavirus* apresenta 8 genótipos, sendo que o genótipo 1 – *Rabies vírus* (RABV), o único presente na América Latina e no Brasil, pode ser expresso, de acordo com o perfil, em 12 variantes antigênicas, conforme seus respectivos hospedeiros naturais (terrestres ou aéreos).

No Brasil, foram encontradas 7 variantes antigênicas: variantes 1 e 2, isoladas dos cães; variante 3, de morcego hematófago *Desmodus rotundus*; e variantes 4 e 6, de morcegos insetívoros *Tadarida brasiliensis* e *Lasiurus cinereus*. Outras duas variantes encontradas em *Cerdocyon thous* (cachorro do mato) e *Callithrix jacchus* (sagui de tufos brancos) não são compatíveis com o painel estabelecido pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), para estudos do vírus rábico nas Américas.

Reservatório

Apenas os mamíferos transmitem e são acometidos pelo vírus da raiva.

No Brasil, caninos e felinos constituem as principais fontes de infecção nas áreas urbanas.

Os quirópteros (morcegos) são os responsáveis pela manutenção da cadeia silvestre, entretanto, outros mamíferos, como canídeos silvestres (raposas e cachorro do mato), felídeos silvestres (gatos do mato), outros carnívoros silvestres (jaritacas, mão pelada), marsupiais (gambás e saruês) e primatas (saguis), também apresentam importância epidemiológica nos ciclos enzoóticos da raiva.

Na zona rural, a doença afeta animais de produção, como bovinos, equinos e outros.

Modo de transmissão

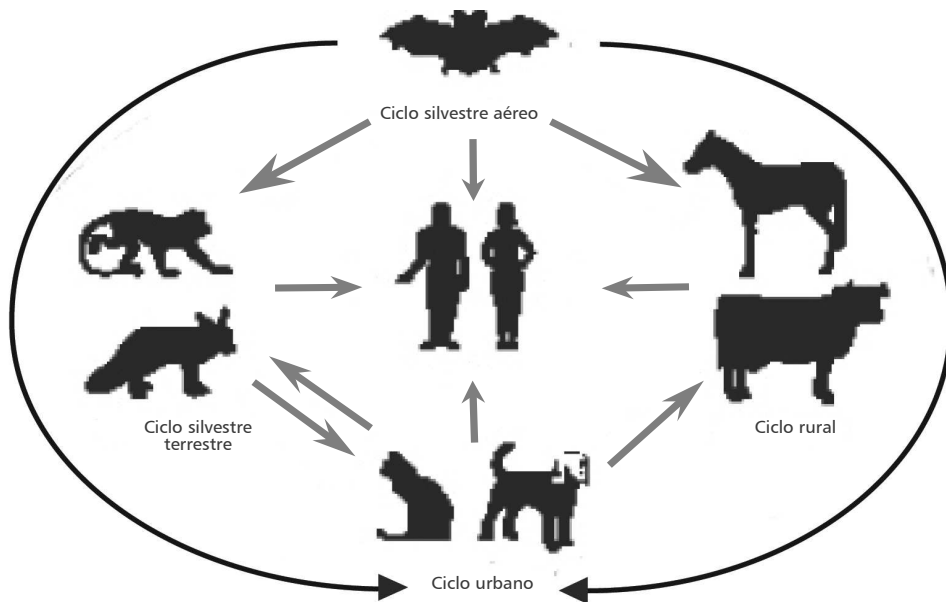
Penetração do vírus contido na saliva do animal infectado, principalmente pela mordedura e, mais raramente, pela arranhadura e lambedura de mucosas.

O vírus penetra no organismo, multiplica-se no ponto de inoculação, atinge o sistema nervoso periférico e, posteriormente, o sistema nervoso central. A partir daí, dissemina-se para vários órgãos e glândulas salivares, onde também se replica, sendo eliminado pela saliva das pessoas ou animais enfermos.

Por finalidade didática, considera-se que a cadeia epidemiológica da doença apresenta 4 ciclos de transmissão: urbano, rural, silvestre aéreo e silvestre terrestre (Figura 1). O ciclo urbano é passível de

eliminação, por se dispor de medidas eficientes de prevenção, tanto em relação ao homem quanto à fonte de infecção.

Figura 1 – Ciclos epidemiológicos de transmissão da raiva



Período de incubação

É extremamente variável, desde dias até anos, com uma média de 45 dias no homem. Em crianças, o período de incubação tende a ser menor que no indivíduo adulto.

Está diretamente relacionado à localização, extensão e profundidade da mordedura, arranhadura, lambedura ou contato com a saliva de animais infectados; distância entre o local do ferimento, do cérebro e troncos nervosos; concentração de partículas virais inoculadas e cepa viral.

Para cada espécie animal, o período de incubação é diferente, variando de 15 dias a 4 meses, exceto para os quirópteros, cujo período pode ser maior (Quadro 1).

Quadro 1 – Período de incubação do vírus rábico, por espécie animal

Espécie	Período de Incubação
Canina	40 a 120 dias
Herbívora	25 a 90 dias
Quiróptera	Prolongado (sem informação)

Período de transmissibilidade

Nos cães e gatos, a eliminação de vírus pela saliva ocorre de 2 a 5 dias antes do aparecimento dos sinais clínicos e persiste durante toda a evolução da doença. A morte do animal acontece, em média, entre 5 e 7 dias após a apresentação dos sintomas.

Ainda não se sabe ao certo sobre o período de transmissibilidade de animais silvestres. Especificamente os quirópteros podem albergar o vírus por longo período, sem sintomatologia aparente.

Suscetibilidade e imunidade

Todos os mamíferos são suscetíveis.

A imunidade é conferida por meio de vacinação, acompanhada ou não por soro. Dessa maneira, pessoas que se expuseram a animais suspeitos de raiva devem receber o esquema profilático, inclusive indivíduos com profissões que favorecem a exposição.

Manifestações clínicas

Após um período variável de incubação, surgem os pródromos, que duram em média de 2 a 10 dias, e os sinais clínicos são inespecíficos.

O paciente apresenta mal-estar geral, pequeno aumento de temperatura, anorexia, cefaleia, náuseas, dor de garganta, entorpecimento, irritabilidade, inquietude e sensação de angústia.

Podem ocorrer linfadenopatia, por vezes dolorosa à palpação, hiperestesia e parestesia no trajeto de nervos periféricos, próximos ao local da mordedura, bem como alterações de comportamento.

A infecção progride, surgindo manifestações de ansiedade e hiperexcitabilidade crescentes, febre, delírios, espasmos musculares involuntários, generalizados, e/ou convulsões. Espasmos dos músculos da laringe, faringe e língua ocorrem quando o paciente vê ou tenta ingerir líquido, apresentando sialorreia intensa. Os espasmos musculares evoluem para um quadro de paralisia, levando a alterações cardiorrespiratórias, retenção urinária e obstipação intestinal. Observa-se, ainda, a presença de disfagia, aerofobia, hiperacusia, fotofobia.

O paciente se mantém consciente, com período de alucinações, até a instalação de quadro comatoso e a evolução para óbito. O período de evolução do quadro clínico, depois de instalados os sinais e sintomas até o óbito, é, em geral, de 2 a 7 dias.

O paciente com raiva furiosa e/ou paralítica deve ser isolado e a equipe médica do hospital deverá usar Equipamentos de Proteção Individual (EPI).

Diagnóstico

Diagnóstico laboratorial

A confirmação laboratorial em vida, dos casos de raiva humana, pode ser realizada por:

- imunofluorescência direta (IFD) nas amostras de tecidos de impressão de córnea, raspado de mucosa lingual (*swab*) ou tecido bulbar de folículos pilosos, obtidos por biópsia de pele da região cervical. A sensibilidade dessas provas é limitada e, quando negativas, não se pode excluir a possibilidade de infecção;
- prova biológica (PB) – isolamento do vírus, através da inoculação em camundongos ou cultura de células;
- detecção de anticorpos específicos no soro ou líquido cefalorraquidiano, pela técnica de soroneutralização em cultura celular, em pacientes sem antecedentes de vacinação antirrábica;
- reação em cadeia da polimerase (PCR) – detecção e identificação de RNA do vírus da raiva.

A realização da autópsia é de extrema importância para a confirmação diagnóstica. O sistema nervoso central (cérebro, cerebelo e medula) deverá ser encaminhado para o laboratório, conservado refrigerado, quando a previsão de chegada ao laboratório for de até 24 horas, e congelado após esse prazo. Na falta de condições adequadas de refrigeração, conservar em solução salina com glicerina a 50%, em recipientes

de paredes rígidas, hermeticamente fechados, com identificação de material de risco biológico e cópia da Ficha de Investigação da Raiva.

Para orientar o trabalho da vigilância epidemiológica, é fundamental encaminhar as amostras de casos positivos para tipificação antigênica.

Para mais informações, consultar o Manual de Diagnóstico Laboratorial da Raiva (2008).

Diagnóstico diferencial

Não existem dificuldades para estabelecer o diagnóstico quando o quadro clínico vier acompanhado de sinais e sintomas característicos da raiva, precedidos por mordedura, arranhadura ou lambadura de mucosas provocadas por animal raivoso. Esse quadro clínico típico ocorre em cerca de 80% dos pacientes.

No caso da raiva humana transmitida por morcegos hematófagos, cuja forma é predominantemente paralítica, o diagnóstico é incerto e a suspeita recai em outros agravos que podem ser confundidos com raiva humana: tétano; pasteurelose, por mordedura de gato e de cão; infecção por vírus B (*Herpesvirus simiae*), por mordedura de macaco; botulismo e febre por mordida de rato (Sodóku); febre por arranhadura de gato (linforreticulose benigna de inoculação); encefalite pós-vacinal; quadros psiquiátricos; outras encefalites virais, especialmente as causadas por outros rbdovírus; e tularemia. Cabe salientar a ocorrência de outras encefalites por arbovírus e intoxicações por mercúrio, principalmente na região Amazônica, apresentando quadro de encefalite compatível com o da raiva.

Ressalta-se que a anamnese do paciente deve ser realizada junto ao acompanhante e deve ser bem documentada, com destaque para sintomas prodrômicos, antecedentes epidemiológicos e vacinais. No exame físico, frente à suspeita clínica, observar atentamente o fâcies, presença de hiperacusia, hiperosmia, fotofobia, aerofobia, hidrofobia e alterações do comportamento.

Tratamento

Em 2004, foi registrado nos Estados Unidos o 1º relato de tratamento de raiva humana em paciente que não recebeu vacina ou soro antirrábico e evoluiu para cura. A descrição detalhada da terapêutica realizada nessa paciente encontra-se publicada no protocolo de Milwaukee.

No Brasil, em 2008, foi confirmada raiva em um paciente do estado de Pernambuco. A investigação demonstrou que o caso se vinculava à mordida de morcego hematófago. Após confirmação diagnóstica laboratorial, foi iniciado o protocolo de Milwaukee adaptado à realidade brasileira, denominado Protocolo de Recife, resultando no primeiro registro de cura de raiva humana no país.

O Protocolo de Recife deve ser adotado frente a casos confirmados da doença. Vale ressaltar que o tratamento deve ser aplicado o mais precocemente possível.

Esse protocolo consiste, basicamente, na indução de coma, uso de antivirais e reposição de enzimas, além da manutenção dos sinais vitais do paciente. Sua aplicação deve ser orientada diretamente pela equipe da SVS/MS.

Características epidemiológicas

A raiva ocorre em todos os continentes, com exceção da Oceania e Antártida. É endêmica na maioria dos países africanos e asiáticos.

A distribuição da raiva não é uniforme, podendo haver áreas livres e outras de baixa ou alta endemicidade, apresentando, em alguns momentos, formas epizooticas. Praticamente todos os casos morrem.

No Brasil, a raiva é endêmica, com grandes variações entre as regiões do país. Até 2005, dezenas de casos de raiva humana eram registrados anualmente no país. A partir de 2006, o número de casos caiu para um dígito e vem se mantendo nessa faixa.

Os últimos casos de raiva humana transmitida por cão ou gato, portadores das Variantes virais 1 ou 2, ocorreram em 1981 na Região Sul, em 2001 na Região Sudeste, em 2004 na Região Norte, em 2013 na Região Nordeste, e mais recentemente, em 2015 na Região Centro-Oeste.

No ano de 2016, foi alcançada a meta de zero casos, uma vez que não houve registro de raiva humana causada por cão ou gato, com as respectivas variantes citadas.

Vigilância epidemiológica

Na vigilância da raiva, os dados epidemiológicos são essenciais tanto para os profissionais de saúde, a fim de que seja tomada a decisão de profilaxia de pós-exposição em tempo oportuno, como para os médicos veterinários, que devem adotar medidas de bloqueio de foco e controle animal. Assim, a integração entre assistência médica e as vigilâncias epidemiológica/ambiental são imprescindíveis para o controle dessa zoonose.

Objetivos

- Investigar todos os casos suspeitos de raiva humana e animal, assim como determinar sua fonte de infecção, com busca ativa de pessoas sob exposição de risco ao vírus rábico.
- Determinar as áreas de risco para raiva.
- Monitorar a raiva animal, com intuito de evitar ocorrência de casos humanos.
- Realizar e avaliar os bloqueios de foco.
- Realizar e avaliar as campanhas de vacinação antirrábica de caninos e felinos.
- Propor e avaliar as medidas de prevenção e controle.
- Realizar ações educativas de forma continuada.

Definição de caso

Suspeito

Todo paciente com quadro clínico sugestivo de encefalite, com antecedentes ou não de exposição à infecção pelo vírus rábico.

Confirmado

Critério laboratorial

Caso suspeito com sintomatologia compatível, para a qual a IFD, ou PB, ou PCR, foi positiva para raiva.

Critério clínico-epidemiológico

Paciente com quadro neurológico agudo (encefalite), que apresente formas de hiperatividade, seguido de síndrome paralítica com progressão para coma, sem possibilidade de diagnóstico laboratorial, mas com antecedente de exposição a uma provável fonte de infecção.

Nos casos em que a suspeita da raiva humana for mencionada após óbito, sem diagnóstico laboratorial, a possibilidade de exumação deve ser considerada, pois há técnicas laboratoriais disponíveis que apresentam grande sensibilidade e especificidade.

Descartado

Todo caso suspeito com IFD e PB negativas ou que, durante a investigação, teve seu diagnóstico confirmado laboratorialmente por outra etiologia.

Notificação

Notificação de caso humano de raiva

Todo caso humano suspeito de raiva é de notificação compulsória e imediata nas esferas municipal, estadual e federal. A notificação deve ser registrada no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), por meio do preenchimento e envio da [Ficha de Investigação da Raiva](#).

Notificação de acidente por animal potencialmente transmissor da raiva

Todo atendimento por acidente por animal potencialmente transmissor da raiva deve ser notificado pelos serviços de saúde, por meio da [Ficha de Investigação de Atendimento Antirrábico](#) do Sinan. A ficha deve ser devidamente preenchida e inserida no Sinan, independentemente de o paciente ter indicação de receber vacina ou soro.

Notificação de eventos adversos à vacina ou soro

Devem ser notificados todos os eventos ocorridos após a aplicação de um produto imunobiológico, respeitando-se a plausibilidade biológica da ocorrência, realizando-se um diagnóstico diferencial abrangente e descartadas condições ocorridas concomitantemente ao uso da vacina sem qualquer relação com ela. No [Manual de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação \(2008\)](#), encontram-se definições de caso para os eventos adversos específicos ou não para cada vacina.

A profilaxia da raiva humana, incluindo a utilização da vacina ou da vacina+soro, deve ser anotada em cartão de vacina com data de aplicação, lote da vacina e datas das próximas doses a serem aplicadas. Para soro, anotar a quantidade de UI/kg ou mL e o lote das ampolas utilizadas.

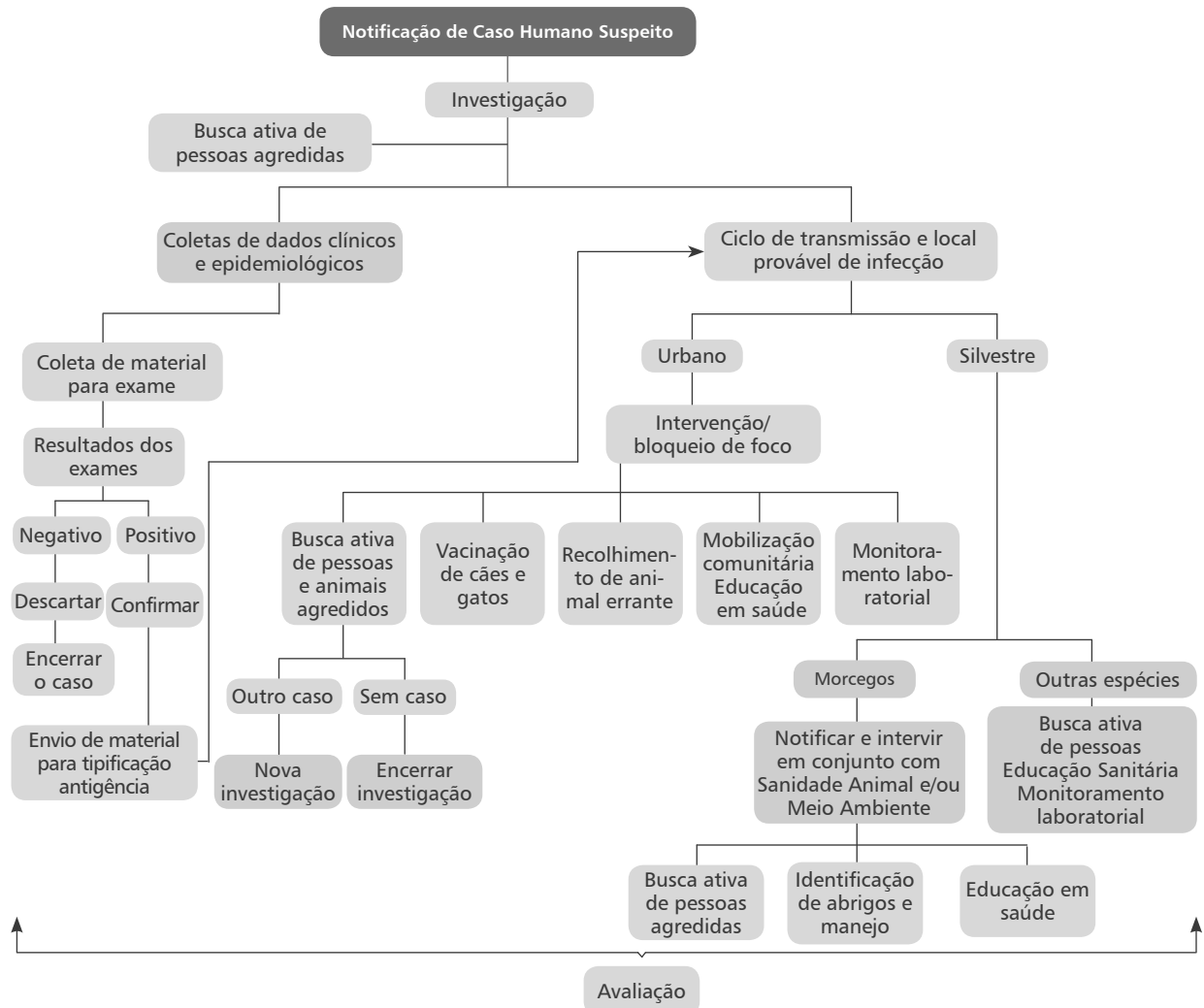
Investigação

Imediatamente ou até 72 horas após a notificação de um caso de raiva, deve-se iniciar a investigação epidemiológica, para que as medidas de controle possam ser adotadas. O instrumento de coleta de dados, a [Ficha de Investigação da Raiva](#), contém os elementos essenciais a serem coletados em uma investigação de rotina. Todos os seus campos devem ser criteriosamente preenchidos, mesmo quando a informação for negativa. Outros itens e observações podem ser incluídos em relatório anexo, conforme as necessidades e peculiaridades de cada situação.

Roteiro da investigação

A Figura 2 apresenta o roteiro da investigação.

Figura 2 – Roteiro para investigação de casos de raiva humana



Identificação do paciente

Preencher todos os campos, relativos aos dados gerais, notificação individual e dados de residência.

Coleta de dados clínicos e epidemiológicos

• Para confirmar a suspeita diagnóstica

- Devem ser coletadas as informações referentes ao início dos sintomas, datas de investigação, hospitalização e exposição ao vírus rábico, espécie animal agressora e local provável de infecção (LPI). No encerramento da investigação, devem ser informados o critério de confirmação, a classificação final, a evolução do caso, a data do óbito (se houver) e a data do encerramento.
- Como, em geral, quando se suspeita de raiva humana, os doentes são hospitalizados, impõem-se a consulta do prontuário e a entrevista ao médico assistente para completar as informações clínicas sobre o paciente. Essas informações servirão para definir se o quadro apresentado é compatível com a doença.
- Convém acompanhar a evolução dos pacientes e os resultados dos exames laboratoriais específicos.

- **Para identificação da área de transmissão**

- No local de ocorrência da exposição, identificar fatores de risco, como baixa cobertura vacinal canina, presença de cães errantes, regime de criação de cães (com proprietário restrito, parcialmente restrito, com mais de um proprietário), presença de casos suspeitos ou confirmados de raiva animal e outros elementos que possam determinar o grau de risco de disseminação.
- Avaliar os riscos de infecção a que foi exposto o animal, em períodos de até 180 dias antes, e a ocorrência de epizootias sugestivas de encefalites.
- Em caso de morcegos, devem ser avaliados ainda, quando possível, a espécie, hábitos alimentares, localização de possíveis abrigos, risco de infecção para outras espécies animais, mudanças climáticas, alterações no meio ambiente, mudanças de processos produtivos e empreendimentos imobiliários, entre outros aspectos.
- Buscar, no LPI, pessoas e outros animais que foram expostos ao mesmo animal agressor ou a outros animais suspeitos.
- Verificar o acesso dos expostos aos serviços de saúde e realizar busca ativa dos pacientes faltosos e/ou que abandonaram a profilaxia da raiva humana.
- Nos casos de suspeita de raiva humana transmitida por morcegos hematófagos, recomenda-se observar: presença de esfoliação em animais e/ou humanos; existência de circulação viral; aparecimento de casos de encefalites em humanos, anteriormente ao evento relatado; existência de animais de criação (bovinos, equídeos, caprinos, entre outros); presença de áreas de desmatamento ou reflorestamento; mudança de processos produtivos (rotatividade em culturas e/ou na agropecuária); presença de moradias sem proteção adequada, ou seja, que permitam a entrada dos morcegos; novos assentamentos urbanos e rurais, regiões de garimpo, áreas com projetos de exploração de madeira e outras culturas; proximidade de povoados com matas florestais; ocorrência de baixos indicadores socioeconômicos.

A identificação da área onde ocorreu a transmissão é de fundamental importância para direcionar a continuidade do processo de investigação e a extensão das medidas de vigilância e controle imediatas.

- **Para identificação do ciclo de transmissão**

- Recomendam-se a realização das técnicas convencionais em 100% das amostras suspeitas e a tipificação antigênica – pela técnica de imunofluorescência indireta (IFI) com o uso de anticorpos monoclonais – de isolados de vírus da raiva em humanos, em cães e gatos de áreas livres ou controladas e de animais silvestres, com o objetivo de caracterizar a origem da cepa viral e da fonte de infecção.

- **Coleta e remessa de amostra para diagnóstico**

- Logo após a suspeita clínica de raiva, deve-se orientar sobre a coleta de amostra para laboratório. Quando do óbito, é imprescindível coletar e enviar fragmentos do córtex, hipocampo, tronco encefálico, cerebelo e medula ao laboratório, para confirmação do caso, de acordo com os critérios apresentados no item Definição de caso, observando-se criteriosamente todas as recomendações.
- É da responsabilidade dos profissionais da vigilância epidemiológica e/ou dos laboratórios centrais de saúde pública (Lacen) ou de referência viabilizar, orientar ou mesmo proceder a essas coletas.

Não se deve aguardar os resultados dos testes laboratoriais para desencadear as medidas de controle e outras atividades de investigação, embora tais resultados sejam imprescindíveis para confirmação de casos e para nortear o encerramento das investigações.

Encerramento de caso

O caso de raiva humana deve ser encerrado oportunamente em até 60 dias da notificação. A classificação final do caso deve seguir os critérios de caso confirmado e descartado descritos no item Definição de caso.

Relatório final

Os dados da investigação deverão ser consolidados em um relatório com as principais conclusões, das quais podem ser destacadas:

- intervenção sobre a fonte de infecção – dados de cobertura vacinal animal, bloqueios de foco, número de animais capturados, animais submetidos à eutanásia, envio de amostras ao laboratório, ações educativas e mobilização comunitária;
- dados pessoais – sexo, idade, ocupação, zona urbana ou rural;
- antecedentes epidemiológicos – tipo da exposição (arranhadura, mordedura, lambedura, contato indireto), localização (mucosa, cabeça/pescoço, mãos/pés, tronco, membros superiores/inferiores), tipo de ferimento (único, múltiplo, superficial, profundo, dilacerante), espécie do animal agressor e data da exposição;
- dados de atendimento – hospitalização (avaliação da qualidade do atendimento ao paciente), vacinação e/ou sorovacinação, número de doses aplicadas e data de início de tratamento;
- exames laboratoriais – amostra encaminhada, teste laboratorial e tipo de exame realizado.

Medidas de prevenção e controle

Medidas de prevenção e controle da raiva humana

A profilaxia contra a raiva deve ser iniciada o mais precocemente possível.

Os casos suspeitos de raiva humana, principalmente aqueles que serão submetidos ao tratamento pelo Protocolo do Recife, não devem receber vacina ou soro antirrábico.

Vacina antirrábica humana

A vacina antirrábica é indicada para a profilaxia da raiva humana, sendo administrada em indivíduos expostos ao vírus da doença, em decorrência de mordedura, lambedura de mucosa ou arranhadura provocada por animais transmissores, ou como profilaxia em pessoas que, por força de suas atividades ocupacionais, estão permanentemente expostas ao risco da infecção pelo vírus.

Em algumas situações, a indicação da profilaxia é complementada com a administração de soro.

A vacina de cultivo celular é mais potente que a elaborada no sistema nervoso central de animais, segura e praticamente isenta de risco. Não há registro de eventos adversos neurológicos, os mais temidos.

A vacina antirrábica é apresentada sob a forma liofilizada, acompanhada do diluente, em ampolas contendo dose única de 0,5mL ou 1,0mL, conforme o laboratório produtor. A potência mínima das vacinas é de 2,5UI/dose.

Deve ser conservada em geladeira, fora do congelador, na temperatura entre 2 a 8°C até o momento de sua aplicação.

Dose e via de aplicação

• Via intramuscular

- A dose indicada pelo fabricante não depende da idade, do sexo ou do peso do paciente.
- A aplicação deve ser profunda, na região do deltoide ou vasto lateral da coxa. Em crianças até 2 anos de idade, está indicado o vasto lateral da coxa.

• Via intradérmica

- A dose é de 0,1mL.

- Deve ser aplicada em locais de drenagem linfática, geralmente nos braços, na inserção do músculo deltoide.
- Não está indicada para pessoas em tratamento com drogas que possam diminuir a resposta imunológica, tais como a cloroquinina.
- Para certificar que a vacina por via intradérmica foi aplicada corretamente, observar a formação da pápula na pele.
- Se, eventualmente, a vacina for aplicada erroneamente por via subcutânea ou intramuscular, deve-se repetir o procedimento e garantir que a aplicação seja feita por via intradérmica.

Contraindicação

Não há contraindicação para gestantes, lactantes, pessoas com doença intercorrente ou que estejam em outros tipos de tratamentos. Sempre que possível, recomenda-se a interrupção do tratamento com corticoides e/ou imunossuppressores, ao se iniciar o esquema de vacinação, pois não é indicado fazer a imunoprofilaxia em pessoa imunodeprimida.

Eventos adversos

As vacinas contra a raiva produzidas em meios de cultura são seguras, causam poucos eventos adversos e, na quase totalidade dos casos, são de pouca gravidade. No entanto, como qualquer imunobiológico, deve-se ficar atento a possíveis reações de maior gravidade, principalmente neurológicas ou de hipersensibilidade. Em situação de eventos adversos neurológicos ou de hipersensibilidade grave, após reavaliação da necessidade da manutenção do esquema profilático, a vacina deve ser substituída por outra que não contenha albumina humana (disponível nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais – CRIE). Na impossibilidade de troca da vacina, administrá-la sob tratamento específico prévio ([Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação, 2014](#)).

Soro antirrábico uso humano (SAR)

Indicação

Para profilaxia da raiva humana após exposição ao vírus rábico. Sua indicação depende da natureza da exposição e das condições do animal agressor.

O uso do SAR não é necessário quando o paciente recebeu esquema profilático completo anteriormente. No entanto, deve ser recomendado, se houver indicação, em situações especiais, como pacientes imunodeprimidos ou dúvidas com relação ao esquema profilático anterior.

O SAR não deve ser utilizado em situação de reexposição ao vírus da raiva ou em caso de pessoas que já tenham feito seu uso anteriormente.

Composição

Solução concentrada e purificada de anticorpos obtidos a partir do soro de equinos imunizados com antígenos rábicos.

Apresentação

Forma líquida, geralmente em ampolas com 5mL (1.000UI).

Conservação

Manter entre 2 e 8°C, sendo ideal a temperatura de 5°C. Não pode ser congelado, pois o congelamento provoca a perda de potência, forma agregados e aumenta o risco de reações.

Administração

A dose é de 40UI/kg de peso. A dose máxima é de 3.000UI. A dose pode ser dividida e administrada em diferentes músculos, simultaneamente.

Quando não se dispuser do soro ou de sua dose total, aplicar inicialmente a parte disponível no máximo em até 7 dias após a aplicação da 1ª dose de vacina de cultivo celular, ou seja, antes da aplicação da 3ª dose da vacina. Após esse prazo, o soro não é mais necessário.

Deve-se infiltrar na(s) lesão(ões) a maior quantidade possível da dose do soro que a região anatômica permita. Quando as lesões forem muito extensas ou múltiplas, a dose pode ser diluída, o mínimo possível, em soro fisiológico, para que todas as lesões sejam infiltradas. Para essa diluição, utiliza-se o máximo de 3 vezes da quantidade indicada, preferencialmente até duas vezes.

Caso a região anatômica não permita a infiltração de toda a dose, a quantidade restante, a menor possível, deve ser aplicada por via intramuscular, na região glútea (quadrante superior externo). Nas crianças com idade menor de 2 anos, deve ser administrado na face lateral da coxa. Não se deve aplicar o soro na mesma região em que foi aplicada a vacina.

A infiltração no local do ferimento proporciona proteção local importante, pois impede a disseminação e neutraliza as toxinas produzidas pelo vírus rábico para as terminações nervosas. Esta conduta é fundamental para a neutralização local do vírus rábico (diminui a replicação viral local), e se constitui em um procedimento que evita falhas da terapêutica.

Eventos adversos

Os soros produzidos são seguros, mas podem causar eventos adversos, como qualquer imunobiológico. As reações mais comuns são benignas, fáceis de tratar e apresentam boa evolução. A possibilidade de ocorrência dessas reações nunca contraindica a sua prescrição.

Após receber o SAR, o paciente deverá ser observado no serviço de saúde pelo prazo de 2 horas. Apesar de ser bastante raro o evento adverso imediato, o serviço de saúde deverá contar com condições de atendimento de urgência no caso de o paciente apresentar reação anafilática (edema de glote).

A pessoa deve ser alertada para procurar imediatamente um serviço de saúde caso apareça qualquer reação – principalmente entre o 7º e o 12º dia depois do recebimento do SAR –, como cefaleia, febre, urticária, dores musculares, aumento de gânglios, dores intensas no local da administração, entre outras. Para mais informações, ver o [Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação \(2014\)](#).

O teste de sensibilidade ao SAR tem valor preditivo baixo e, por isso, não é mais indicado. A conduta mais importante antes da administração é o interrogatório rigoroso sobre os antecedentes do paciente, avaliando-se:

- ocorrência e gravidade de quadros anteriores de hipersensibilidade;
- uso prévio de imunoglobulinas de origem equídea (como os antipeçonhentos – aranhas, escorpiões, cobras, entre outros); e
- existência de contatos frequentes com animais, principalmente com equídeos, nos casos de contato profissional (veterinários) ou por lazer.

Em caso de resposta afirmativa a um dos itens acima destacados, classificar o paciente como de risco e considerar a possibilidade de substituição do SAR pela imunoglobulina humana antirrábica (IGHAR), se disponível. Caso não haja disponibilidade de IGHAR, aconselha-se a pré-medicação do paciente, antes da aplicação do soro heterólogo (conforme as opções de pré-medicação nos Quadros 2, 3 e 4).

Quadro 2 – Opção 1 – via parenteral

Medicamento	Criança	Adulto
Antagonistas dos receptores H1 da histamina		
Maleato de dextroclorfeniramina ou Prometazina	0,08mg/kg 0,5mg/kg	5mg 50mg
Antagonistas dos receptores H2 da histamina		
Cimetidina ou Raniditina	10mg/kg 1,5mg/kg	300mg 50mg
Corticosteroide	10mg/kg	500mg

Quadro 3 – Opção 2 – via oral

Medicamento	Posologia	Dose máxima
Antagonistas dos receptores H1 da histamina		
Maleato de dextroclorfeniramina oral (xarope)	0,2mg/kg	5mg
Antagonistas dos receptores H2 da histamina		
Cimetidina ou Raniditina	20 a 30mg/kg 1 a 2mg/kg	400mg 300mg
Corticosteroide		
Hidrocortisona (via venosa) ou Dexametasona (fostato) intramuscular	10mg/kg 2 a 4mg	1.000mg 20mg

Quadro 4 – Opção 3 – esquema misto

Medicamento	Posologia	Dose máxima
Antagonistas dos receptores H1 da histamina (via oral)		
Maleato de dextroclorfeniramina oral (xarope)	0,2mg/kg	5mg
Antagonistas dos receptores H2 da histamina (via parenteral)		
Cimetidina ou Raniditina	20 a 30mg/kg 1 a 2mg/kg	400mg 300mg
Corticosteroide		
Hidrocortisona (via venosa) ou Dexametasona (fostato) intramuscular	10 mg/kg 2 a 4mg	1.000mg 20 mg

Antes da administração do SAR, aconselha-se sempre a seguinte rotina, para qualquer paciente.

- Garantir bom acesso venoso, mantendo-o com soro fisiológico a 0,9% (gotejamento lento).
- Dentro das possibilidades, é conveniente deixar preparados: laringoscópio com lâminas e tubos traqueais adequados para o peso e a idade; frasco de soro fisiológico e/ou solução de Ringer lactado; solução aquosa de adrenalina (preparada na diluição de 1:1.000) e de aminofilina (10mL, igual a 240mg).

Pré-medicação: na tentativa de prevenir ou atenuar possíveis reações adversas imediatas em pacientes de risco, podem ser utilizadas drogas bloqueadoras dos receptores H1 e H2 da histamina (anti-histamínicos) e um corticosteroide em dose anti-inflamatória.

O esquema de pré-medicação de efeitos adversos deverá ser aplicado de 15 a 30 minutos antes da administração do SAR. Verificar o tempo que os medicamentos levam para fazer efeito, principalmente os de via oral. Lembrar também que alguns anti-histamínicos causam sonolência, devendo o paciente ser avaliado adequadamente caso esteja desacompanhado (se está dirigindo e quanto tempo demora para chegar ao seu destino).

Imunoglobulina antirrábica humana (IGHAR)

A IGHAR é uma solução concentrada e purificada de anticorpos, preparada a partir de hemoderivados de indivíduos imunizados com antígeno rábico. É um produto mais seguro que o soro antirrábico de origem animal, porém de produção limitada e, por isso, de baixa disponibilidade e alto custo.

Indicação

Em substituição ao SAR, nas seguintes situações especiais:

- na vigência de hipersensibilidade ao SAR;
- na vigência de história pregressa de utilização de outros heterólogos (origem equídea);
- na vigência de contatos frequentes com animais, principalmente com equídeos, por exemplo, nos casos de contato profissional (veterinários) ou por lazer.

Composição

Anticorpos específicos contra o vírus da raiva, obtidos do plasma de doadores selecionados, imunizados recentemente com antígenos rábicos.

Apresentação

Forma liofilizada ou líquida, geralmente em frasco-ampola ou ampola com 150UI (1mL), 300UI (2mL) e 1.500UI (10mL), ou seja, na concentração de 150UI/mL, conforme o laboratório produtor.

Quando a IGHAR for apresentada na forma liofilizada, o diluente deve estar na mesma temperatura da vacina, sendo necessário colocá-lo no refrigerador, pelo menos, 6 horas antes da reconstituição. As orientações para a reconstituição estão no Manual de Procedimentos para Vacinação (2001). Esses procedimentos são fundamentais para prevenir reações locais.

Conservação

Manter entre 2 e 8°C, sendo ideal a temperatura de 5°C. Não pode ser congelada, pois o congelamento provoca a perda de potência, forma agregados e aumenta o risco de reações.

Administração

Dose única, de 20UI/kg de peso.

A lesão (ou lesões) deve(m) ser rigorosamente lavada(s) com água e sabão. A maior quantidade possível da dose prescrita do IGHAR deve ser infiltrada na lesão (ou lesões). Quando necessário, o IGHAR pode ser diluído em soro fisiológico até, no máximo, o dobro do volume, preferencialmente. Nas crianças com idade inferior a 2 anos, a IGHAR deve ser administrada na face lateral da coxa, em que não foi aplicada a vacina. Nas crianças maiores e nos adultos, o músculo deltoide deve ser poupado, ficando livre para a administração da vacina. A IGHAR está disponível nos CRIE.

A infiltração no local do ferimento proporciona proteção local importante, pois impede a disseminação e neutraliza as toxinas produzidas pelo vírus rábico para as terminações nervosas. Esta conduta é fundamental para neutralização local do vírus rábico, assim como a replicação viral local, e se constitui em um procedimento que evita falhas da terapêutica.

Profilaxia pré-exposição

A vacina é indicada para pessoas com risco de exposição permanente ao vírus da raiva, durante atividades ocupacionais, como:

- médicos veterinários, biólogos, profissionais e auxiliares de laboratórios de virologia e anatomopatologia para a raiva;
- estudantes de medicina veterinária, zootecnia, biologia, agronomia;
- técnicos em agropecuária e áreas afins;
- pessoas que atuam na captura, contenção, manejo, coleta de amostras, vacinação, pesquisas, identificação e investigações epidemiológicas em mamíferos domésticos (cão e gato), de produção (bovídeos, equídeos, caprinos, ovinos e suínos) e/ou silvestres (quirópteros, canídeos silvestres, primatas não humanos e outros) de vida livre ou de cativeiro, inclusive funcionários de zoológicos, espeleólogos, guias de ecoturismo, pescadores; e
- outros profissionais que trabalhem em áreas de risco, como os carteiros, que podem ser vítimas de ataques por cães.

Pessoas com risco de exposição ocasional ao vírus, como turistas que viajam para áreas endêmicas ou epidêmicas para risco de transmissão da raiva, principalmente canina, devem ser avaliadas individualmente, podendo receber a profilaxia pré-exposição, dependendo do risco a que estarão expostas durante a viagem. As vantagens da profilaxia pré-exposição são:

- simplificar a terapia pós-exposição, eliminando a necessidade de imunização passiva com SAR ou IGHAR, e diminuir o número de doses da vacina;
- desencadear resposta imune secundária mais rápida (*booster*), quando iniciada pós-exposição.

Esquema

- 3 doses.
- Dias de aplicação: 0, 7, 28.
- Via de administração, dose e local de aplicação:
 - intramuscular profunda, utilizando dose completa, no músculo deltoide ou vasto lateral da coxa. Não aplicar no glúteo;
 - intradérmica, 0,1mL na inserção do músculo deltoide.
- Controle sorológico (titulação de anticorpos): a partir do 14º dia após a última dose do esquema.
 - São considerados satisfatórios títulos de anticorpos >0,5UI/mL. Em caso de título insatisfatório, isto é, <0,5UI/mL, aplicar uma dose completa de reforço, pela via intramuscular, e reavaliar a partir do 14º dia após a aplicação.
 - Profissionais que realizam pré-exposição devem repetir a titulação de anticorpos com periodicidade de acordo com o risco a que estão expostos. Os que trabalham em situação de alto risco, como os que atuam em laboratórios de virologia e anatomopatologia para raiva, e os que trabalham com a captura de morcegos, devem realizar a titulação a cada 6 meses.
 - Não está indicada a repetição da sorologia para profissionais que trabalham em situação de baixo risco como, por exemplo, funcionários de *pet shops*, veterinários que trabalham em área de raiva controlada e outros.
 - O controle sorológico é exigência indispensável para a correta avaliação do esquema de pré-exposição.
 - Recomenda-se coleta de 5mL de sangue em tubo seco (sem anticoagulante), que deve ser centrifugado preferencialmente no mesmo dia, para separar o soro.
 - Enviar, no mínimo, 2mL de soro para o laboratório.
 - Em caso de amostra hemolisada, coletar nova amostra.
 - O soro deve ser conservado a 4°C (em geladeira), por, no máximo, 5 dias; após esse período, deve ser congelado a -20°C. Evitar congelamento e descongelamento e enviar refrigerado ao laboratório.

- Caso não seja possível obter o soro, pode ser remetido o sangue total. Nesse caso, mantê-lo refrigerado a 4°C, por, no máximo, 2 dias, e nunca congelar.
- É importante identificar o frasco com letra legível, contendo nome completo do paciente, acompanhado por uma ficha de requisição com informações a respeito dos dias das vacinas tomadas e esquemas de tratamento profiláticos antirrábicos anteriores, além do motivo da solicitação da titulação.
- O material deve ser acondicionado em recipiente bem vedado, colocado em caixa isotérmica com gelo, mantendo uma temperatura entre 4 e 8°C. Proteger o frasco, para evitar o contato direto com o gelo, e não haver perda da identificação da amostra. Para mais informações, ver o Manual de Diagnóstico Laboratorial da Raiva (2008).

Profilaxia pós-exposição: condutas em possíveis exposições ao vírus da raiva

- É imprescindível a limpeza do ferimento com água corrente abundante e sabão, ou outro detergente, pois isso diminui, comprovadamente, o risco de infecção.
 - Realizar, o mais rápido possível, após a agressão, e repetir na unidade de saúde, independentemente do tempo transcorrido.
 - A limpeza deve ser cuidadosa, visando eliminar as sujidades sem agravar o ferimento; em seguida, devem ser utilizados antissépticos que inativem o vírus da raiva (como o livinilpirrolidona-iodo, por exemplo, o polvidine ou gluconato de clorexidine ou álcool-iodado).
- Os antissépticos deverão ser utilizados uma única vez, na primeira consulta, e, posteriormente, sempre que possível, a região deve ser lavada com solução fisiológica.
- Não se recomenda a sutura dos ferimentos. Quando for absolutamente necessário, aproximar as bordas com pontos isolados. Havendo necessidade de aproximar as bordas, o soro antirrábico, se indicado, deverá ser infiltrado 1 hora antes da sutura.
- Proceder à profilaxia do tétano segundo o esquema preconizado (caso o paciente não seja vacinado ou tenha sido submetido a esquema vacinal incompleto) e uso de antibióticos nos casos indicados, após avaliação médica. Para maiores informações, ver o Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação (2014).
- Nas aplicações seguintes da vacina, devem-se realizar cuidados gerais orientados pelo profissional de saúde, de acordo com a avaliação da lesão.
- Utilizar a Ficha de Atendimento Antirrábico Humano para auxiliar na condução da anamnese.
- Quando o diagnóstico laboratorial do animal agressor for negativo pela técnica de IFD, o esquema profilático do paciente, a critério médico, pode ser suspenso, aguardando-se o resultado da PB. Isso não se aplica para equídeos (cavalos, burros, jumentos), exceto nos casos em que os fragmentos encaminhados para diagnóstico destes animais tenham sido o tronco encefálico e a medula.

Os acidentes causados por animais devem ser avaliados quanto aos aspectos a seguir:

- **Acidentes leves**
 - Ferimentos superficiais, pouco extensos, geralmente únicos, em tronco e membros (exceto mãos, polpas digitais e planta dos pés); podem acontecer em decorrência de mordeduras ou arranhaduras causadas por unha ou dente;
 - lambedura de pele com lesões superficiais.
- **Acidentes graves**
 - Ferimentos na cabeça, face, pescoço, mão, polpa digital e/ou planta do pé;
 - ferimentos profundos, múltiplos ou extensos, em qualquer região do corpo;
 - lambeduras de mucosas;

- lambeduras de pele onde já existe lesão grave;
- ferimentos profundos causados por unhas de animais;
- qualquer ferimento provocado por morcego.

Os contatos indiretos, como a manipulação de utensílios potencialmente contaminados, a lambedura na pele íntegra e acidentes com agulhas durante a aplicação da vacina animal, não são considerados acidentes de risco e não exigem esquema profilático.

Esquemas de vacinação pós-exposição

a) Esquema de aplicação intramuscular (IM)

- 4 doses (dose única).
- Dias de aplicação: 0, 3, 7, 14.
- Via de administração intramuscular profunda utilizando dose completa, no músculo deltoide ou vasto lateral da coxa.
- Não aplicar no glúteo;

Ou, em situações especiais pode-se adotar o esquema intradérmico conforme orientação abaixo

b) Esquema de aplicação intradérmica (ID)

Preparação:

- Fracionar o frasco ampola para 0,1ml/dose.
- Utilizar seringas de insulina ou tuberculina.
- Aplicação somente no músculo deltoide

Doses:

- Dia 0 - 02 doses/02 locais distintos (ID)
- 3º dia - 02 doses/02 locais distintos (ID)
- 7º dia - 02 doses/02 locais distintos (ID)
- 28º dia - 02 doses/02 locais distintos (ID)

Observações sobre a via intradérmica (ID):

- 1) Adotar o esquema de aplicação intradérmica, desde que obrigatoriamente, os estabelecimentos de saúde da rede do SUS (Hospitais/ Unidades/Postos de Vacinação) atendam uma demanda de pelo menos de 02 (dois) pacientes acidentados/dia e **tenha equipe técnica habilitada para aplicação intradérmica (ID)**;
- 2) Uma vez reconstituída a VARH (Vero) o prazo de utilização é de 6-8 horas desde que seja conservada na temperatura de 2-8°C, devendo ser descartada em seguida;
- 3) A via ID não está recomendada para indivíduos imunodeprimidos e para pacientes que estejam utilizando o medicamento cloroquina contra a malária, por não proporcionar resposta imune adequada.

O Quadro 5 apresenta a síntese para o esquema profilático em humanos, conforme a classificação, o ferimento e o animal envolvido no acidente.

Quadro 5 – Esquema para profilaxia pós-exposição antirrábica humana com vacina de cultivo celular pela via intramuscular

Tipo de exposição	Condições do animal agressor		
	Cão ou gato sem suspeita de raiva no momento da agressão	Cão ou gato clinicamente suspeito de raiva no momento da agressão	Cão ou gato raivoso, desaparecido ou morto; animais silvestres ^a (inclusive os domiciliados); animais domésticos de interesse econômico ou de produção
Contato indireto	Lavar com água e sabão Não tratar	Lavar com água e sabão Não tratar	Lavar com água e sabão Não tratar
Acidentes leves Ferimentos superficiais, pouco extensos, geralmente únicos, em tronco e membros (exceto mãos e polpas digitais e planta dos pés); podem acontecer em decorrência de mordeduras ou arranhaduras causadas por unha ou dente Lambadura de pele com lesões superficiais	Lavar com água e sabão Observar o animal durante 10 dias após a exposição: se o animal permanecer sadio no período de observação, encerrar o caso; se o animal morrer, desaparecer ou se tornar raivoso, administrar 4 doses de vacina (dias 0, 3, 7 e 14)	Lavar com água e sabão Iniciar esquema profilático com duas doses, uma no dia 0 e outra no dia 3 Observar o animal durante 10 dias após a exposição Se a suspeita de raiva for descartada após o 10º dia de observação, suspender o esquema profilático e encerrar o caso Se o animal morrer, desaparecer ou se tornar raivoso, completar o esquema até 4 doses. Aplicar uma dose entre o 7º e o 10º dia e uma dose no 14º dia	Lavar com água e sabão Iniciar imediatamente o esquema profilático com 4 doses de vacina, administradas nos dias 0, 3, 7 e 14
Acidentes graves Ferimentos na cabeça, face, pescoço, mão, polpa digital e/ou planta do pé Ferimentos profundos, múltiplos ou extensos, em qualquer região do corpo Lambadura de mucosas Lambadura de pele onde já existe lesão grave Ferimento profundo causado por unha de animal	Lavar com água e sabão Observar o animal durante 10 dias após exposição, ^b Iniciar esquema profilático com duas doses, uma no dia 0 e outra no dia 3 Se o animal permanecer sadio no período de observação, encerrar o caso Se o animal morrer, desaparecer ou se tornar raivoso, dar continuidade ao esquema profilático, administrando o soroc, ^d e completando o esquema até 4 doses – aplicar uma dose entre o 7º e o 10º dias e uma dose no 14º dia	Lavar com água e sabão Iniciar o esquema profilático com soroc e 4 doses de vacina nos dias 0, 3, 7 e 14 Observar o animal durante 10 dias após a exposição. Se a suspeita de raiva for descartada após o 10º dia de observação, suspender o esquema profilático e encerrar o caso	Lavar com água e sabão Iniciar imediatamente o esquema profilático com soroc e 4 doses de vacina, administradas nos dias 0, 3, 7 e 14

^aÉ necessário orientar o paciente para que ele notifique imediatamente a unidade de saúde se o animal morrer, desaparecer ou se tornar raivoso, uma vez que podem ser necessárias novas intervenções de forma rápida, como a aplicação do soro ou o prosseguimento do esquema de vacinação.

^bÉ preciso avaliar, sempre, os hábitos do cão e do gato e os cuidados recebidos. Podem ser dispensadas do esquema profilático as pessoas agredidas pelo cão, ou gato, que, com certeza, não têm risco de contrair a infecção rábica. Por exemplo, animais que vivem dentro do domicílio (exclusivamente); que não tenham contato com outros animais desconhecidos; que somente saem à rua acompanhados dos seus donos e que não circulem em área com a presença de morcegos. Em caso de dúvida, iniciar o esquema de profilaxia indicado. Se o animal for procedente de área de raiva controlada, não é necessário iniciar o esquema. Manter o animal sob observação durante 10 dias e somente iniciar o esquema indicado (soro + vacina) se o animal morrer, desaparecer ou se tornar raivoso nesse período.

^cO soro deve ser infiltrado dentro e ao redor da lesão (ou lesões). Quando não for possível infiltrar toda a dose, aplicar o máximo possível. A quantidade restante, a menor possível, aplicar pela via intramuscular, podendo ser utilizada a região glútea. Sempre aplicar em local anatômico diferente de onde foi aplicada a vacina. Quando as lesões forem muito extensas ou múltiplas, a dose pode ser diluída em soro fisiológico, em quantidade suficiente, para que todas as lesões sejam infiltradas.

^dNos casos em que se conhece tardiamente a necessidade do uso do soro antirrábico, ou quando não há soro disponível no momento, aplicar a dose recomendada de soro no máximo em até 7 dias após a aplicação da 1ª dose de vacina de cultivo celular, ou seja, antes da aplicação da 3ª dose da vacina. Após esse prazo, o soro não é mais necessário.

^eNas agressões por morcegos ou qualquer espécie de animal silvestre, deve-se indicar sorovacinação independentemente da gravidade da lesão, ou indicar conduta de reexposição.

Características do animal envolvido no acidente

• Cão e gato

- **Estado de saúde do animal no momento da agressão** – avaliar se o animal estava sadio ou se apresentava sinais sugestivos de raiva. A maneira como ocorreu o acidente pode fornecer informações sobre seu estado de saúde. O acidente provocado (por exemplo, o animal que reage, em defesa própria, a estímulos dolorosos ou a outras provocações) geralmente indica uma reação

normal do animal, enquanto a agressão espontânea (sem causa aparente) pode indicar alteração do comportamento e sugere que o animal pode estar acometido de raiva. Mas o animal também pode agredir devido à sua índole ou adestramento.

- **Possibilidade de observação do animal por 10 dias** – mesmo se o animal estiver sadio no momento do acidente, é importante que seja mantido em observação por 10 dias. Nos cães e gatos, o período de incubação da doença pode variar de alguns dias a anos, mas, em geral, é de cerca de 60 dias. No entanto, a excreção de vírus pela saliva, ou seja, o período em que o animal pode transmitir a doença, só ocorre a partir do final do período de incubação, variando entre 2 e 5 ou mais dias antes do aparecimento dos sinais clínicos, persistindo até sua morte, que pode ocorrer em até 5 (ou mais) dias após o início dos sintomas. Portanto, o animal deve ser observado por 10 dias; se em todo esse período permanecer vivo e saudável, não há risco de transmissão do vírus.
- **Procedência do animal** – é necessário saber se a região de procedência do animal é área de raiva controlada ou endêmica ou silenciosa.
- **Hábitos de vida do animal** – classificar como domiciliado ou não.
 - . Animal domiciliado vive exclusivamente dentro do domicílio, não tem contato com outros animais desconhecidos e só sai à rua acompanhado pelo dono. Desse modo, esses animais podem ser classificados como de baixo risco em relação à transmissão da raiva.
 - . Animais que passam longos períodos fora do domicílio, sem controle, devem ser considerados como animais de risco, mesmo que tenham proprietário ou tenham recebido vacinas, o que geralmente só ocorre nas campanhas de vacinação.
- **Animais silvestres** – todos os animais silvestres, como morcego de qualquer espécie, micos (sagui ou “soim”), macaco, raposa, guaxinim, quati, gambá, roedores silvestres, cachorro do mato, felídeos selvagens, entre outros, devem ser classificados como animais de risco, mesmo que domiciliados e/ou domesticados, haja vista que, nesses animais, a patogenia da raiva não é bem conhecida.

O risco de transmissão do vírus pelo morcego é sempre elevado, independentemente da espécie e da gravidade do ferimento. Por isso, todo acidente com morcego deve ser classificado como grave.

- **Animais domésticos de interesse econômico ou de produção** – bovinos, bubalinos, equídeos, caprinos, ovinos, suínos e outros também são animais de risco. Para avaliar a indicação da profilaxia de pré ou pós-exposição é importante conhecer o tipo, frequência e grau do contato ou exposição que os tratadores e outros profissionais têm com esses animais e levar em consideração o risco epidemiológico da doença na localidade.
- **Animais de baixo risco** – os seguintes roedores e lagomorfos (urbanos ou de criação) são considerados como de baixo risco para a transmissão da raiva, não sendo necessário, portanto, indicar profilaxia da raiva em caso de acidentes causados por eles:
 - ratazana de esgoto (*Rattus norvegicus*);
 - rato de telhado (*Rattus rattus*);
 - camundongo (*Mus musculus*);
 - cobaia ou porquinho-da-índia (*Cavia porcellus*);
 - hamster (*Mesocricetus auratus*);
 - coelho (*Oryctolagus cuniculus*).

Conduta em caso de possível reexposição ao vírus da raiva

Pessoas com reexposição ao vírus da raiva, que já tenham recebido profilaxia de pós-exposição anteriormente, devem ser submetidas a novo esquema profilático, de acordo com as indicações do Quadro 6. Para essas pessoas, quando possível, também é recomendável a pesquisa de anticorpos. Em caso de reexposição com histórico de esquema profilático anterior completo, e se o animal agressor, cão ou gato, for passível de observação, considerar a hipótese de somente observar o animal.

Quadro 6 – Esquemas de reexposição com uso de vacina de cultivo celular

Tipo de esquema	Esquema de reexposição
Completo	Até 90 dias: não realizar esquema profilático Após 90 dias: duas doses, uma no dia e outra no dia 3
Incompleto ^a	Até 90 dias: completar o número de doses Após 90 dias: ver esquema de pós-exposição (conforme o caso)

^aNão considerar o esquema anterior se o paciente recebeu número menor de doses do que aquelas referidas nas notas acima.

Em caso de reexposição, com história de esquema anterior completo, não é necessário administrar SAR ou IGHAR. No entanto, o soro poderá ser indicado se houver dúvidas ou conforme a análise de cada caso, exceto nos pacientes imunodeprimidos, que devem receber, sistematicamente, soro e vacina. Para estes casos, recomenda-se que, ao final do esquema, seja realizada a avaliação sorológica após o 14º dia da aplicação da última dose.

Devem ser avaliados, individualmente, os pacientes que receberam muitas doses de vacina, como os que receberam o esquema completo de pós-vacinação e vários esquemas de reexposição. O risco de reações adversas às vacinas aumenta com o número de doses aplicadas. Nesses casos, se possível, deve-se solicitar a avaliação sorológica do paciente. Se o título de anticorpos neutralizantes (AcN) for $\geq 0,5\text{UI/mL}$, não é necessário indicar profilaxia da raiva humana ou, caso tenha sido iniciada, pode ser suspensa.

Conduta em caso de adentramento de morcegos

Adentramento é definido como a entrada de morcegos no interior de edificações. Na situação de adentramento, deve-se avaliar o risco de exposição do paciente.

A profilaxia da raiva, com uso de soro e vacina, deve ser indicada nos casos de contato com o morcego e, também, nos casos duvidosos em que não é possível descartar o contato, como, por exemplo, quando o informante ao acordar se depara com um morcego no interior de sua casa.

Orientar as pessoas para nunca matar ou manipular diretamente um morcego. Se possível, capturá-lo utilizando proteção para as mãos, isolando-o com panos, caixas de papel, balde, ou mantê-lo em ambiente fechado para posterior captura por pessoas capacitadas. Se possível, enviar o morcego para identificação e diagnóstico laboratorial da raiva. Para isso, entrar em contato com o serviço de saúde municipal ou estadual.

Abandono de esquema profilático

O atendimento do esquema profilático antirrábico humano deve ser garantido todos os dias, inclusive nos finais de semana e feriados, até a última dose prescrita (esquema completo).

É de responsabilidade do serviço de saúde que atende o paciente realizar busca ativa imediata daqueles que não comparecerem nas datas agendadas para a aplicação de cada dose da vacina prescrita.

A interrupção de esquema profilático da raiva, quando indicada pela unidade de saúde, não é caracterizada como abandono da profilaxia.

Paciente em uso da vacina de cultivo celular pela via intramuscular

No esquema recomendado (dias 0, 3, 7 e 14), as 4 doses devem ser administradas no período de 14 dias a partir do início do esquema.

As condutas indicadas para pacientes que não compareceram na data agendada são expostas a seguir.

- No caso de o paciente faltar para a 2ª dose, aplicar no dia em que comparecer e agendar a 3ª dose com intervalo mínimo de 2 dias.
- No caso de o paciente faltar para a 3ª dose, aplicar no dia em que comparecer e agendar a 4ª dose com intervalo mínimo de 4 dias.
- No caso de o paciente faltar para a 4ª dose, aplicar no dia em que comparecer.
- As doses de vacinas agendadas, no caso de não comparecimento, deverão sempre ser aplicadas em datas posteriores às agendadas, nunca adiantadas.

Em caso de esquema de pré-exposição, completar as doses, mantendo os intervalos conforme esquema recomendado, e não reiniciar nova série.

Medidas de prevenção e controle para raiva animal

Aspectos clínicos da raiva animal

Raiva em cães

Os animais mais jovens são mais suscetíveis à infecção, cujo período de incubação varia de alguns dias a 2 meses, em média.

A fase prodrômica persiste, aproximadamente, por 3 dias. O animal demonstra alterações sutis de comportamento, anorexia, esconde-se, parece desatento e, por vezes, nem atende ao próprio dono. Nessa fase ocorre um ligeiro aumento de temperatura, dilatação de pupilas e reflexos corneais lentos.

Há duas formas de raiva no cão, a seguir especificadas.

- A raiva furiosa que causa angústia, inquietude, excitação e agressividade, que se manifesta como expressão natural às sensações de dor a que o animal é submetido, devido à excitação do sistema nervoso central e à preservação da consciência (morde objetos, outros animais e o próprio dono), alterações do latido (latido bitonal), dificuldade de deglutição, sialorreia, tendência a fugir de casa, excitação das vias geniturinárias, irritação no local da agressão, incoordenação motora, crise convulsiva, paralisia, coma e morte. Na fase prodrômica da raiva, os sintomas são inaparentes, podendo ser comparados aos sintomas de qualquer infecção viral (desconforto, febre e apatia).
- A forma paralítica da raiva se manifesta de forma leve ou sem fase de excitação e manifestações de agressividade, apresentando sinais de paralisia que evoluem para a morte devido ao comprometimento respiratório central.

O desconforto que a raiva causa pode se traduzir pela fuga do animal de seu domicílio, quando ele percorre espaços indeterminados, envolvendo-se em brigas com outros cães e disseminando o vírus rábico.

Deve-se considerar que os sinais e sintomas das formas não seguem, necessariamente, sequências obrigatórias ou apresentam-se em sua totalidade. Os sinais e sintomas da raiva em cães podem ocorrer segundo sequências aleatórias ou mesmo de forma parcial. O curso da doença é de 5 a 7 dias e o animal pode eliminar vírus pela saliva a partir do 5º dia antes da manifestação dos sintomas.

Considerar os seguintes diagnósticos diferenciais para raiva canina: cinomose, doença de Aujeszky, eclampsia, encefalites de diversas etiologias, traumas, infestação por helmintos (migração de larvas para no cérebro), intoxicação por estricnina, atropina, medicamentos ou por plantas tóxicas, ingestão de corpos estranhos, tétano, traumas, reações adversas a vacinas.

Raiva em gatos

Com maior frequência, a raiva em gatos se manifesta sob a forma furiosa, com sinais semelhantes aos dos cães.

A mudança de comportamento não é usualmente referida, devido ao comportamento natural dos gatos, que saem às ruas sem controle de supervisão e de mobilidade.

Em consequência das próprias características dos felinos, o primeiro ataque é feito com as garras e depois com a mordida. Devido às características anatômicas dos gatos, os ferimentos provocados com suas unhas podem causar dilacerações mais intensas e profundas do que as suas mordeduras. As lesões provocadas pela arranhadura de gatos são classificadas como graves e, também, devem ser consideradas as infecções oportunistas delas decorrentes.

Considerar os seguintes diagnósticos diferenciais para raiva felina: encefalites, intoxicações, reações adversas a vacinas e traumatismos cranioencefálicos.

A forma paralítica da raiva em cães e gatos é frequente quando a doença é transmitida por morcegos.

Raiva em bovinos

A raiva em bovinos ocorre, predominantemente, pela transmissão por morcegos hematófagos (*Desmodus rotundus*).

O período médio de incubação é de 30 a 90 dias, enquanto o período de transmissibilidade ainda não está bem determinado. Entretanto, a saliva de um bovino raivoso veicula o vírus, da mesma forma que os canídeos e os quirópteros.

Os principais sinais da raiva em bovinos são: incoordenação motora, paralisias ascendentes dos membros pélvicos, posicionamento em decúbito esternal, atonia do rúmen, tremores musculares, salivação, movimentos de pedalagem, opistótono, paralisia da cauda, tenesmo, nistagmo, diminuição dos reflexos palpebrais e linguais, ataxia e morte.

Em geral, os bovinos raivosos se isolam do rebanho, podem manifestar sinais de engasgo, como se algum obstáculo estivesse em sua garganta, e podem ser encontrados atolados em poças de água, devido à incapacidade de se locomoverem por estarem submetidos a estímulo doloroso pela água.

Considerar os seguintes diagnósticos diferenciais para raiva bovina: babesiose, botulismo, doenças metabólicas, encefalopatia espongiiforme bovina (BSE), febre catarral maligna, herpes-vírus, intoxicações por plantas tóxicas, por organofosforados, listeriose, rinotraqueíte infecciosa, outras encefalites infecciosas e bacterianas, tétano.

Raiva em outros animais domésticos

A sintomatologia da raiva em equídeos, ovinos, caprinos e suínos é bastante semelhante à dos bovinos.

Depois de um período de excitação com duração e intensidade variáveis, apresentam sintomas paralíticos que impedem a deglutição e provocam incoordenação nos membros pélvicos. Muitos animais apresentam alteração de comportamento e ingestão de objetos estranhos. Em ruminantes, ocorre parada de ruminação, tenesmo. Observa-se prurido intenso no local da infecção, levando equinos a se automutilarem.

Considerar os seguintes diagnósticos diferenciais para raiva em outros animais domésticos: clostridiose, encefalites virais de equinos, encefalites bacterianas, encefalomalácia, herpes vírus, intoxicações por plantas tóxicas, por organofosforados, picaduras por cobras e aranhas, pseudorraiva, scrapie.

Raiva em animais silvestres

A raiva, na natureza, é registrada em diversas espécies de animais silvestres.

Com base em estudos epidemiológicos, considera-se que lobos, raposas, coiotes e chacais são os mais suscetíveis.

Nos morcegos (hematófagos ou não hematófagos), guaxinim e mangustos, a suscetibilidade precisa de mais estudos para ser definida.

A sintomatologia dos canídeos silvestres é, na maioria das vezes, do tipo furiosa, semelhante à dos cães.

Raiva em morcegos

A patogenia da doença é pouco conhecida.

O mais importante a considerar é o fato de que o morcego pode albergar o vírus rábico em sua saliva e ser infectante antes de adoecer, por períodos maiores que os de outras espécies.

Pode ocorrer uma fase de excitabilidade seguida de paralisia, principalmente das asas, o que faz com que estes animais deixem de voar.

Alguns registros de raiva em morcegos referem raiva furiosa típica, com paralisia e morte; raiva furiosa e morte sem paralisia; raiva paralítica típica e morte.

Deve-se ressaltar que morcegos (hematófagos ou não) encontrados em horário e local não habitual são considerados suspeitos e podem estar infectados com vírus da raiva.

Diagnóstico laboratorial em diferentes espécies animais

O diagnóstico laboratorial é essencial tanto para a eleição de estratégias e definição de intervenção e definição de condutas de profilaxia da raiva humana em pessoas expostas ao risco da infecção, quanto para o conhecimento do risco da doença na região de procedência do animal. Os materiais de eleição para exame são cérebro, cerebelo e medula. Em se tratando de equídeos, enviar também o tronco encefálico e a medula. Caso não seja possível realizar a coleta do material, pode-se enviar a cabeça ou o animal inteiro, quando de pequeno porte. O material deverá ser coletado por profissional habilitado e imunizado, de acordo com técnicas de biossegurança (ver [Manual de Diagnóstico Laboratorial da Raiva, 2008](#)).

Definição de caso suspeito e confirmado em cães e gatos (variantes rábicas 1 e 2)

Caso suspeito

Todo cão ou gato que apresente sintomatologia compatível com raiva, que venha a óbito por doenças com sinais neurológicos e por causas a esclarecer, com ou sem história de agressão por outro animal suspeito ou raivoso.

Caso confirmado

Todo cão ou gato suspeito que, submetido a exame laboratorial, revele positividade para raiva, ou todo cão ou gato suspeito que tenha sido clinicamente diagnosticado como raivoso, por médico veterinário, e tenha evoluído para óbito, ainda que não tenha sido enviado material para diagnóstico laboratorial.

Como proceder diante de casos de raiva canina?

- Notificar imediatamente o caso à vigilância epidemiológica municipal da SMS, Unidade de Vigilância em Zoonoses/UVZ (quando existir) e Coordenação Estadual do Programa de Vigilância Epidemiológica/Ambiental, Controle e Profilaxia da Raiva, das Secretarias Estaduais de Saúde.
- Se o animal estiver vivo, não matar. Juntamente com a autoridade sanitária, garantir que seja observado com segurança, em ambiente isolado, tendo alimentação adequada, para o acompanhamento da evolução do quadro. Se o animal apresentar sintomatologia compatível com a raiva e não houver possibilidades de observação em local seguro, recomenda-se sua eutanásia, por profissional habilitado. Se o animal morrer, providenciar o envio do encéfalo ao laboratório, devidamente conservado em gelo. A conservação em formol é contraindicada pelos laboratórios, pois impede o desenvolvimento de técnicas de isolamento viral e imunológicas.

Decisão/ação (agir em até 72 horas após a notificação)

- Investigar o caso;
- analisar a situação;
- definir as intervenções.

Intervenções em casos de raiva em caninos e/ou felinos por variantes 1 e 2

Incluem, entre outras ações, a investigação de animais com contato direto com caso suspeito, a retirada destes animais, a intensificação do envio de amostras para diagnóstico laboratorial, a vacinação de cães e gatos casa a casa. As informações sobre as coberturas vacinais dos animais da área endêmica, quando disponíveis, são importantes para o processo de decisão quanto à extensão inicial e seletividade do bloqueio.

Em áreas urbanas, nos bloqueios de focos de cães e/ou gatos que envolvam a vacinação destes animais, a determinação da extensão territorial para este bloqueio deverá avaliar o risco de transmissão da raiva para outros cães e/ou gatos, assim como aos seres humanos da área considerada.

Os cães e gatos que tenham sido mordidos por animais raivosos devem ser submetidos à eutanásia.

Se o proprietário se negar a seguir a recomendação de eutanásia, o animal deve ser vacinado com a aplicação de 3 doses de vacina antirrábica canina (VARC), nos dias 0, 7 e 30, e submetido a isolamento por 180 dias, em ambiente domiciliar, com acompanhamento médico veterinário, mediante termo de responsabilidade assinado pelo proprietário.

Para os animais agredidos, que tenham sido vacinados e estejam dentro do período de imunidade previsto para esse imunobiológico (1 ano), se houver recusa do proprietário em fazer eutanásia, o animal deve ser vacinado (1 dose e 1 reforço, no intervalo de 30 dias) e submetido a isolamento por 180 dias, em ambiente domiciliar, com acompanhamento médico veterinário, mediante termo de responsabilidade assinado pelo proprietário, ou em serviço municipal de zoonoses.

Em caso de qualquer alteração no estado de saúde do animal, o proprietário deve notificar aos serviços de vigilância em saúde. Diante da recusa do proprietário em proceder às medidas acima, os profissionais

de saúde, legalmente baseados nos códigos sanitários (federal, estadual ou municipal), devem recolher o animal que foi agredido por animal raivoso do domicílio ou via pública.

Notas

- Diante da alta dispersão da raiva canina de variantes 1 e 2, não se recomendam as ações de isolamento e reforço vacinal para áreas silenciosas, epizooticas, endêmicas e epidêmicas de raiva por estas variantes.
- Isolamento por 180 dias – animal mantido em local que se caracteriza por um canil ou gatil seguro, com grade de proteção, de tamanho adequado, com condições salubres e de higiene, água e comida disponível, completamente isolado, sem contato direto com área externa ou com pessoas ou com outros animais.
- Termo de responsabilidade – documento datado e assinado pelo proprietário em 2 vias, contendo:
 - endereço completo do proprietário;
 - dados do proprietário (nome completo, número do Registro Geral – RG, número do Cadastro Geral de Contribuintes da Receita Federal – CPF);
 - dados do animal (espécie, nome, sexo, raça, idade, pelagem);
 - termos textuais comprometendo o proprietário a manter o animal em isolamento completo por 180 dias, com acompanhamento periódico por médico veterinário;
 - emissão de laudo semanal pelo médico veterinário que contenha informações sobre estado de saúde do animal (cão ou gato);
 - compromisso de notificação imediata ao serviço de saúde local, no caso de mudança de comportamento ou desaparecimento do animal confinado, e no caso de morte, em que também deverá ser feito encaminhamento de material para diagnóstico laboratorial de raiva.

O isolamento e reforço vacinal só poderão ser aplicados em áreas consideradas controladas para raiva canina das variantes 1 e 2 do vírus rábico.

Intervenções em casos de raiva em morcegos positivos

Encaminhar, de imediato, as pessoas que tiveram contato direto com morcegos ou que sofreram agressão, para unidades básicas de saúde ou unidades de referência, para que as medidas profiláticas sejam aplicadas de acordo com norma técnica de profilaxia antirrábica vigente.

Não é recomendado o bloqueio vacinal em cães e gatos, nem a busca ativa de outros morcegos (colônias) para envio ao laboratório, diante de um caso positivo de raiva em morcegos.

Intervenções em casos de raiva em animais de produção

Encaminhar de imediato, para unidades básicas de saúde ou unidades de referência, as pessoas que tiveram contato direto com animais de produção, para que as medidas profiláticas sejam aplicadas de acordo com norma técnica de profilaxia antirrábica vigente e intensificar a busca ativa de pessoas contatantes do caso.

Não há recomendação para realizar-se vacinação de cães e gatos, pois essas medidas não se mostraram impactantes para controle da raiva nessas espécies. Nelas, a sintomatologia de raiva, em geral, não é a de agressão aos seres humanos.

Os casos de raiva em animais de produção (bovinos, equinos e outros) devem ser notificados imediatamente às autoridades da agricultura para o desencadeamento das ações de controle: indicação de

vacinação nos rebanhos, captura e controle de morcegos hematófagos e educação sanitária, de acordo com o Manual Técnico do Controle da Raiva dos Herbívoros (2009).

Devem ser organizadas ações de esclarecimento à população, utilizando-se meios de comunicação de massa, visitas domiciliares e palestras. É importante informar à população sobre o ciclo de transmissão da doença e sua gravidade, e esclarecer sobre o risco e as ações que envolvam a participação efetiva da comunidade.

Aspectos específicos do controle da raiva animal

- Casos surgidos após 90 dias de intervenção caracterizam novos focos.
- A concomitância de casos dispersos em um município, considerando a baixa notificação, caracteriza uma epizootia.
- Sobretudo em áreas de relevância epidemiológica para a raiva canina por variantes 1 e 2, impõe-se a necessidade da constituição de serviço de:
 - **recolhimento de cães sem controle** – recolhimento rotineiro dos animais sem controle; permanência por períodos curtos, não superiores a 3 dias úteis em canis públicos (CCZ/UVZ) ou abrigos ou alojamentos isolados e específicos para cães e gatos, a fim de se limitar a disseminação de infecções específicas da espécie, como cinomose e parvovirose, enquanto eles permanecerem no ambiente;
 - **vacinação de cães** – o sucesso no controle da raiva canina depende de uma cobertura vacinal acima de 80% da população canina estimada; portanto, as estimativas devem ser estabelecidas de forma cientificamente comprovada ou mais confiável possível; a estratégia a ser adotada nas campanhas de vacinação em massa pode ser do tipo casa a casa, postos fixos ou mistos (casa a casa + postos fixos), a critério de cada município. Recomenda-se que, nas campanhas de vacinação contra a raiva dos cães, estes sejam vacinados a partir dos 2 meses de idade, com a orientação de 1 dose de reforço após 30 dias.
- O controle da raiva silvestre, sobretudo do morcego hematófago, exige uma intervenção específica. Em função da gravidade das agressões por morcegos, deve-se comunicar o caso imediatamente aos serviços de saúde e aos serviços da área da agricultura, para o desencadeamento das ações de controle; deverá ser assumido de acordo com a competência de cada instituição, e reportar-se à publicação Morcegos em áreas urbanas e rurais: manual de manejo e controle (1998), e ao Manual Técnico do Controle da Raiva dos Herbívoros (2009).

Ações de educação em saúde

- O processo educativo no programa da raiva (ciclos de transmissão: urbana, rural e silvestre aéreo e terrestre) tem como ferramentas básicas a participação da sociedade e a comunicação social, devendo ser necessariamente envolvidos os serviços interinstitucionais, intersetoriais e multidisciplinares (profissionais de saúde, agricultura, escolas, universidades, meio ambiente, organizações representativas da sociedade civil organizada, organizações não governamentais – ONGs, associações de moradores, sindicatos rurais, proprietários de animais de estimação, proprietários de animais de produção e a população em geral).
- Estimular a posse responsável de animais, como um processo educativo continuado.
- Incentivar os proprietários a realizar a castração dos animais de estimação, visando à não ocorrência de prenhez indesejável.
- Adotar medidas de informação/comunicação/divulgação em meios eletrônicos, que levem a população a reconhecer a gravidade de qualquer tipo de exposição a um animal suspeito; a necessidade de atendimento imediato, a gravidade da doença, as medidas auxiliares que devem ser adotadas em

relação às pessoas que foram expostas e/ou agredidas; a identificação dos sintomas de um animal suspeito e a comunicação aos serviços de vigilância epidemiológica/ambiental.

- Divulgar nos serviços existentes, desmistificando quanto às reações adversas causadas pelos imunobiológicos utilizados na profilaxia da raiva humana, e estimular a responsabilidade do paciente com o cumprimento do esquema completo indicado e em tempo oportuno, visando à diminuição do abandono e do risco de ocorrência de casos.
- Não valorizar a proteção de animais sem controle ou irrestritos e desconhecidos, mostrando o potencial zoonótico como reservatório de doenças desses animais, assim como o incômodo e agressões que os mesmos podem ocasionar.
- Estimular a vacinação contra a raiva em cães e gatos.

Bibliografia

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Controle da raiva dos herbívoros**. Brasília, 2009. 124 p. (Manual Técnico).

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de Diagnóstico Laboratorial da Raiva**. Brasília, 2008. 108 p.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação**. Brasília, 2014. 176 p.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação**. 3. ed. Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 252 p.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais**. 4. ed. Brasília, 2014.

_____. **Morcegos em áreas urbanas e rurais: manual de manejo e controle**. Brasília: Funasa, 1998. 117 p. (Manuais).

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

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Expert consultation on rabies: second report**. Genebra, 2013. (WHO technical report series; nº. 982).