

Ricardo Siqueira Cunha¹

Andréa de Cássia Rodrigues da Silva¹

Alexandre Mendes Batista¹

Luciana Botelho Chaves¹

Rita Barradas Barata^{II}

Equivalência e avaliação da necessidade de sorologia de controle entre esquemas de pré-exposição à raiva humana

Equivalence between pre-exposure schemes for human rabies and evaluation of the need for serological monitoring

RESUMO

OBJETIVO: 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.

MÉTODOS: Estudo de intervenção controlado e randomizado, realizado em São Paulo, SP, em 2004–2005. Foram recrutados 149 voluntários, dos quais 127 (65 intradérmica e 62 intramuscular) completaram o esquema de vacinação e realizaram avaliação da resposta imune humoral dez, 90 e 180 dias após o término da vacinação. Foram considerados dois desfechos para a comparação entre as duas vias de aplicação: a média geométrica do título de anticorpos neutralizantes e a proporção de indivíduos com títulos satisfatórios ($\geq 0,5$ UI/mL) em cada momento de avaliação. Foi analisada a associação da resposta humoral com dados antropométricos e demográficos por meio de teste de médias e qui-quadrado com correção de Yates. Após a conclusão do esquema foram feitas a comparação da proporção de soropositivos pelo teste de Kruskal Wallis e a comparação dos títulos médios por análise de variância.

RESULTADOS: Os títulos médios de anticorpos foram maiores nos indivíduos que receberam as vacinas por via intramuscular. A percentagem de voluntários com títulos satisfatórios ($\geq 0,5$ UI/mL) diminuiu com o tempo em ambos os grupos, porém, no grupo que recebeu as vacinas por via intradérmica, a proporção de títulos satisfatórios no dia 180 variou de 20% a 25%, enquanto pela via intramuscular variou de 63% a 65%. Não se observou associação da resposta imune humoral com as variáveis demográficas ou antropométricas.

CONCLUSÕES: A sorologia após a terceira dose pode ser considerada desnecessária em indivíduos sob controle quanto à exposição, uma vez que 97% e 100% dos voluntários vacinados, respectivamente por via intradérmica e pela via intramuscular, apresentaram níveis de anticorpos satisfatórios ($\geq 0,5$ UI/mL).

DESCRITORES: Vacinas Anti-Rábicas, imunologia. Serologia. Imunidade Humoral. Estudos de Intervenção. Raiva, prevenção & controle.

¹ Instituto Pasteur. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil

^{II} Departamento de Medicina Social. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa. São Paulo, SP, Brasil

Correspondência | Correspondence:

Ricardo Siqueira Cunha
R. Conselheiro Brotero, 823, apto. 134 – Santa Cecília
01232-011 São Paulo, SP, Brasil
E-mail: siqueira89@hotmail.com

Recebido: 16/12/2008
Aprovado: 24/11/2009

ABSTRACT

OBJECTIVE: To evaluate the humoral immune response to the pre-exposure schedule of human rabies vaccination through intradermal and intramuscular routes, as well as the need for serological monitoring.

METHODS: A randomized and controlled intervention study was carried out in São Paulo, Southeastern Brazil, from 2004-2005. There were 149 volunteers, of which 127 completed the vaccination schedule (65 intradermal and 62 intramuscular) and underwent humoral immune response evaluation at ten, 90 and 180 days post-vaccination. Two outcomes were considered for comparing the two routes of administration: the geometric average of neutralizing antibody titers and the proportion of individuals with satisfactory titers (≥ 0.5 IU/mL) at each evaluation point. The association of the humoral immune response with anthropometric and demographic data was analyzed through a normal distribution test and a chi-square test with a Yates correction. After completion of the vaccination schedule, the proportion of seropositive results was compared by the Kruskal Wallis test, and the average titers were compared by variance analysis. Results: the average antibody titers were higher in patients who were vaccinated intramuscularly. The percentage of volunteers with satisfactory titers ($\geq 0.5\%$ IU/mL) decreased over time in both groups. However, in the group vaccinated intradermally the rate of satisfactory titers on day 180 ranged from 20% to 25%, while the intramuscular route varied from 63% to 65%. An association between the humoral immune response and the demographic and anthropometric variables was not observed.

CONCLUSIONS: Serology after the third dose can be considered unnecessary in unexposed patients, since 97% and 100% of volunteers respectively vaccinated by the intradermal and intramuscular route presented satisfactory antibody levels ($\geq 0.5\%$ IU/mL).

DESCRIPTORS: Rabies Vaccines, immunology. Serology. Immunity, Humoral. Intervention Studies. Rabies, prevention & control.

INTRODUÇÃO

Dentre as atividades do programa de controle da raiva humana, o esquema de vacinação de pré-exposição é recomendado para pessoas que tenham maior risco de contato com o vírus da raiva por motivos profissionais (veterinários, biólogos, pesquisadores) ou pessoas em risco de exposição em atividades de lazer.²⁰

O uso desse esquema pode simplificar a profilaxia em futuras exposições ao vírus, por diminuir o número de doses de vacinas necessárias, evitando assim o uso do soro heterólogo ou imunoglobulina humana contra o vírus da raiva, insumos às vezes indisponíveis, sobretudo em países em desenvolvimento.² Além dessas situações, o esquema de pré-exposição pode proteger as pessoas na vigência de exposições inaparentes ao vírus da raiva.^{20,a}

Os esquemas de pré-exposição preconizados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) são compostos

por três doses de vacina aplicadas por via intradérmica (ID) ou intramuscular (IM), nos dias zero, sete e 28. No Brasil a vacina usada é a produzida em cultura de células Vero, "Purified Vero Cell Vaccine" (PVCV), Verorab^a, comercializada pelo laboratório Sanofi/Pasteur, apresentada na forma liofilizada contendo 0,5 mL por frasco.^{18,20}

Na aplicação pela via IM a dose recomendada é 0,5 mL e pela via ID a dose é 0,1 mL. As normas de vacinação recomendam a avaliação sorológica a partir do décimo dia após a aplicação da última dose para verificação da resposta imune humoral.

Tendo em vista a resposta regular e constante à vacina, observada em indivíduos imunocompetentes,¹⁸ supõe-se que a realização da sorologia de controle seja desnecessária. A dosagem de anticorpos neutralizantes do vírus da raiva possui custo estimado de R\$ 100,00 por teste.

^a Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo. Instituto Pasteur. Profilaxia da raiva humana. 2.ed. São Paulo; 2000. (Manual técnico do Instituto Pasteur, 4).

Além de a resposta imune ser semelhante entre os esquemas de vacinação,¹⁸ 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, em especial se abolida a sorologia de controle após a imunização.

A presente pesquisa teve por objetivo comparar a equivalência de resposta humoral, com aplicação de vacina contra raiva, pelas vias ID ou IM e avaliar a necessidade de realização da sorologia de controle.

MÉTODOS

O estudo foi delineado como um ensaio controlado e randomizado, realizado no período de maio de 2005 a dezembro de 2006. Os critérios de elegibilidade para os participantes foram: profissionais com risco de exposição ao vírus da raiva, com 18 anos ou mais de idade, sem contra-indicações para o uso da vacina, que procuraram atendimento para realização de esquema de pré-exposição à raiva no Instituto Pasteur, em São Paulo, SP.

Os voluntários foram selecionados entre veterinários, biólogos, estudantes, pesquisadores, guardas municipais, agentes de zoonoses e clientes (pessoas que anualmente procuram o Instituto para realizar sua vacinação de pré-exposição). Os critérios de exclusão foram: ter tido tratamento anti-rábico anterior, fazer uso de droga antimalárica ou imunossupressora ou ser portador de doença imunodepressora, fatores que interferem na resposta do sistema imunológico.^{10,19}

Os voluntários foram sorteados para compor dois grupos. Um grupo foi submetido ao esquema de pré-exposição pela via IM (n = 73), com aplicação de 0,5 mL por dose de vacina. Outro grupo recebeu o esquema de pré-exposição por via ID (n = 76), com aplicação de 0,1 mL por dose de vacina. Foi utilizada a vacina PVCV, com potência mínima de 2,5 UI/mL por dose, de procedência francesa (Laboratório Sanofi/Pasteur) e envasada no Brasil, pelo Instituto Butantan, na quantidade de 0,5 mL por frasco.

Foram considerados dois desfechos para a comparação entre as duas vias de aplicação: a média geométrica do título de anticorpos neutralizantes e a proporção de indivíduos com títulos satisfatórios ($\geq 0,5$ UI/mL) em cada momento de avaliação. Nos dois grupos as coletas de sangue para avaliação dos anticorpos neutralizantes contra raiva foram realizadas no dia zero, que equivale ao dia de introdução no estudo, com a aplicação da primeira dose de vacina, e nos dias 38, 118 e 208, correspondendo a dez, 90 e 180 dias após a conclusão do esquema de vacinação.

Os exames sorológicos foram realizados pelo teste rápido de inibição de focos fluorescentes (RFFIT),

recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS).¹⁵ Foi feito cegamento dos profissionais do laboratório de análise e somente os pesquisadores tinham acesso às identificações dos grupos.

O cálculo do tamanho da amostra levou em conta a realização de estudo de equivalência, considerando equivalente diferença de até 5%, com poder do teste de 80% e alfa de 10%. Idealmente, para um alfa de 5% e poder do teste de 90% seriam necessários 150 indivíduos em cada grupo. Operacionalmente, por razões de limitação da capacidade de realização dos exames sorológicos, optou-se por reduzir o tamanho da amostra sem prejuízo da análise, mantendo-se poder do teste de 80%, para 50 indivíduos em cada grupo (via IM e via ID). Visando compensar possíveis perdas (abandono do seguimento), foram incluídos 76 voluntários no grupo ID e 73 voluntários no grupo IM.

Dos 149 voluntários que iniciaram o projeto, 127 completaram o esquema de pré-exposição, havendo, portanto, 22 perdas de seguimento (15%). As perdas de seguimento ocorreram por: desistência dos participantes (n = 21) e por interrupção do protocolo (um voluntário apresentou reação adversa de leve intensidade temporalmente relacionada com a aplicação da vacina).

No momento de inclusão ao estudo, ou seja, no dia zero, os voluntários responderam um questionário sobre sua condição de saúde e preencheram uma ficha individual com dados de identificação e antropométricos. Também foi coletada nessa data uma amostra de sangue para comprovação da ausência de anticorpos neutralizantes contra a raiva; em seguida, foram alocados aos grupos de estudo, via IM ou ID, de acordo com o resultado do sorteio.

Na data da aplicação da segunda e da terceira doses de vacina foram utilizadas fichas específicas para anotação de possíveis sinais e sintomas indicativos de reações adversas.

As análises estatísticas foram realizadas segundo intenção de tratar, ou seja, foram incluídos todos os voluntários, independentemente de terem realizado todas as coletas previstas nos intervalos preestabelecidos.⁵ O não-cumprimento dos intervalos de tempo recomendados entre as doses não afeta a resposta imunológica, assim como uma interrupção no esquema de vacina não requer o seu reinício.⁷

Para comparar os grupos segundo as variáveis demográficas e antropométricas, foram utilizados teste de médias e qui-quadrado com correção de Yates. Nas amostras dos dias dez, 90 e 180 pós-conclusão do esquema, foram feitas a comparação da proporção de soropositivos (títulos de anticorpos neutralizantes $\geq 0,50$ UI/mL) pelo teste de Kruskal Wallis e a comparação dos títulos médios por análise de variância.¹⁴

Tabela 1. Características dos participantes voluntários segundo via de aplicação da vacina anti-rábica. São Paulo, SP, 2004-2005.

Variável	Intradérmica	Intramuscular	p
Sexo			
Masculino n(%)	27 (41,5%)	18 (29,0%)	0,1408
Feminino n(%)	38 (58,5%)	44 (71,0%)	
Idade (anos)	33,2	31,8	0,3158
Peso (kg)	70,7	71,4	0,7621
Altura (cm)	170,5	171,7	0,4451

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (projeto nº 262/05). Todos os voluntários assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

RESULTADOS

Os dados apresentados na Tabela 1 mostram que o procedimento de aleatorização resultou em grupos comparáveis com relação às variáveis demográficas e antropométricas.

Os títulos sorológicos não variaram de maneira significativa segundo o sexo, a idade, o peso e a altura dos voluntários (dados não apresentados).

As médias geométricas dos títulos de anticorpos neutralizantes foram diferentes para as duas vias de aplicação em todas as dosagens realizadas, exceto no dia zero (Tabela 2 e Figura).

As diferenças na proporção de indivíduos com títulos satisfatórios foram semelhantes entre as duas vias de aplicação no décimo dia após o término do esquema. As diferenças foram significantes nos dias 90 e 180 após o término do esquema (Tabela 3).

A Tabela 4 mostra que a ocorrência de possíveis efeitos adversos foi muito pequena, prejudicando análises estatísticas. Entre as reações locais foram mencionados dor e eritema na aplicação ID e dor, eritema, enduração e prurido na aplicação IM. Cefaléia e mal-estar foram as únicas queixas sistêmicas referidas nos dois grupos.

DISCUSSÃO

Apesar de fatores individuais poderem interferir na resposta sorológica,^{9,13} os indivíduos de ambos os grupos, submetidos à aplicação ID ou IM, foram similares com relação à idade, distribuição por sexo, peso médio e altura média.

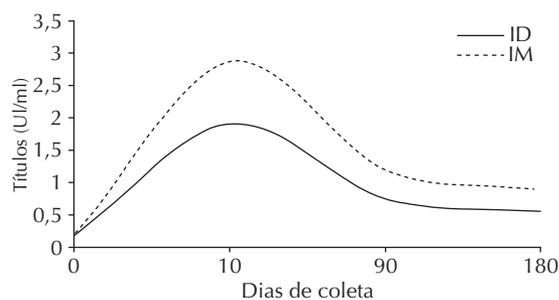


Figura. Média geométrica de anticorpos anti-rábicos segundo a via de aplicação de vacina em esquema de pré-exposição. São Paulo, SP, 2004-2005.

Nas normas internacionais sobre prevenção da raiva humana, não consta recomendação para reinício de esquema vacinal quando descumpridos os intervalos entre as doses da vacina, visto que não afetam significativamente os níveis de anticorpos em seus resultados.¹¹ Assim, optou-se por realizar a análise por intenção de tratar (sem levar em conta os intervalos corretos).

A partir do 90º dia após a conclusão do esquema, as médias geométricas de títulos dos vacinados pela via IM foram maiores do que pela via ID, achado semelhante ao de outras investigações.^{11,12}

Chaves,^b em 1997, trabalhando com vacina produzida em cultura de células diplóides humanas (HDCV), constatou que não houve diferença significativa na produção de anticorpos neutralizantes quando utilizadas as via IM e ID, independentemente da dose. Resultados semelhantes haviam sido obtidos por Burridge et al,³ em 1982, e Briggs et al² em 1992 utilizando o mesmo tipo de vacina e vias de administração. Kositprapa et al,⁶ em 1997, observaram que, embora os títulos de anticorpos em indivíduos que receberam esquema de pré-exposição via ID fossem inferiores e menos persistentes do que aqueles que receberam vacina via IM, reforços por via ID induziram resposta imune adequada e rápida.

^b Chaves LB. Resposta imune humoral na imunização anti-rábica humana: comparação de títulos de anticorpos neutralizantes de isotipos de imunoglobulinas e de avidéz de IgG na vacinação intramuscular e intradérmica [dissertação]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo; 1997.

Tabela 2. Títulos de anticorpos neutralizantes (médias geométricas) segundo via de aplicação da vacina anti-rábica, dia de coleta. São Paulo, SP, 2004-2005.

Dia de coleta	Intradérmica (uL/ml)	Intramuscular (uL/ml)	P
0	0,1854	0,1871	0,9028
10	1,9033	2,8573	0,0019
90	0,7551	1,2040	0,0001
180	0,5508	0,8929	0,0006

Observou-se que as percentagens de voluntários com títulos de anticorpos satisfatórios diminuem com o decorrer do tempo, tanto pela via ID como pela via IM, mas a diminuição é mais acentuada do que para os voluntários que receberam o esquema pela via ID (Figura). No presente estudo, a proporção de títulos satisfatórios pela via ID no dia 180 variou de 20% a 30%, enquanto pela via IM variou de 60% a 75%.

Estudo de Briggs et al.² mostra que a persistência de anticorpos no esquema IM é mais duradoura. Na avaliação realizada em dois grupos de indivíduos, dois anos após terem recebido os esquemas de pré-exposição pelas vias IM e ID, 7% dos que receberam a aplicação por via IM tinham títulos de anticorpos inferiores a 0,5 UI/mL, enquanto, no grupo que recebeu imunização ID, 27% apresentou títulos inferiores a 0,5 UI/mL.

A relação custo-benefício do esquema de pré-exposição por via ID reforça a sua utilização por profissionais que estão sob permanente controle quanto à possibilidade de re-exposição e para viajantes. O custo do esquema de pré-exposição com três doses IM varia de US\$ 18 a US\$ 34,50 e o mesmo tratamento ID varia entre US\$ 4 e US\$ 7,50, conforme estudo de Chulasugandha et al.⁴ No estado de São Paulo, cada dose de 0,5 mL da vacina VERO custa R\$ 20,99 (US\$ 12,50). Portanto, o tratamento pela via IM (utilizada na rotina), excluídos os gastos com pessoal e outros insumos, custa R\$ 71,98 (US\$ 45,00).

Nos casos de pré-exposição em profissionais da área de saúde, nos quais a identificação das exposições ao vírus é possível, o esquema ID deve ser utilizado. Uma dose de reforço (ID ou IM) é suficiente para uma resposta imune satisfatória, indicando que células de memória persistem no sistema imunológico, mesmo não tendo títulos de anticorpos contra a raiva detectáveis no sangue.⁸

A partir dos anos 2004 e 2005, houve uma importante mudança do perfil epidemiológico da raiva no Brasil e na América Latina, particularmente na região Amazônica.⁶ Nesse período, a raiva humana passou a ter como principal transmissor o morcego hematófago ou

Tabela 3. Proporção de indivíduos com títulos satisfatórios de anticorpos neutralizantes e intervalos com 95% de confiança segundo a via de aplicação do esquema de pré-exposição e dia de coleta. São Paulo, SP, 2004-2005.

Dia de coleta	Intradérmica % (IC 95%)	Intramuscular % (IC 95%)
0	0,0	0,0
10	96,9 (92,6;100,0)	100,0
90	48,3 (36,0;60,5)	89,5 (81,8;97,2)
180	20,7 (10,8;30,6)	63,5 (51,4;75,6)

vampiro comum (*Desmodus rotundus*). As regiões norte e noroeste da América do Sul sofreram um forte impacto ambiental, com interferência do homem e diminuição da população animal, que era a principal fonte de alimentação desses morcegos. Os sucessivos ataques dos morcegos hematófagos a pessoas da região Amazônica que residem em casas sem nenhuma proteção contra a entrada desses animais, e de difícil acesso aos serviços de saúde, sugerem a adoção de tratamentos preventivos em massa para essas populações. Porém, essa região também é área endêmica para a malária, cujo tratamento pode interferir na resposta imune.²

Nas situações rotineiras de utilização do esquema de pré-exposição em populações que podem facilmente buscar atendimento em caso de uma nova exposição, as diferenças observadas com a utilização da via ID não parecem importantes.

A existência de diferenças significativas entre os dois grupos é relevante para o planejamento de uma vacinação em massa para populações expostas ao risco de contraírem raiva e com dificuldade de acesso regular a serviços de saúde. No Brasil, têm sido frequentes os surtos de raiva transmitida por morcegos em populações ribeirinhas da Amazônia que recebem tratamento antimalárico e não são facilmente acompanhadas, quanto a novas exposições ao vírus da raiva. Nesse caso, parece mais adequada a utilização do esquema de pré-exposição utilizando a via IM, e a aplicação de uma dose de reforço um ano após, conforme proposto por Strady et al.¹⁷

A WHO²⁰ recomenda a via ID ou a IM para esquema de pré-exposição contra a raiva, usando vacinas produzidas em culturas de célula. Se o status imunológico do paciente for duvidoso, ao final do esquema de vacinação deve ser feita uma avaliação de títulos de anticorpos contra a raiva.

No presente estudo três voluntários apresentaram títulos de anticorpos inferiores a 0,5 UI/mL quando avaliados após o término do esquema aplicado pela via ID, entre o décimo e 180º dia. A literatura internacional relata taxas

⁶ Oliveira RC, Wada M, Montebello LR, Machado R, Carnieli Jr P, Castilho JG, et al. Cambios del perfil epidemiológico de la rabia en Brasil: estudios antigénicos y genéticos. In: 17. International Conference Rabies in the Americas – RITA; 2006, Brasília, Br. Rabies in the Americas.

Tabela 4. Reações locais e sistêmicas, distribuídas por dose de aplicação e via de administração de vacina da vacina anti-rábica na avaliação do esquema de pré-exposição. São Paulo, SP, 2004-2005.

Via de administração	Dose da vacina	Tipos de reações					
		Local			Sistêmica		
		Eritema	Enduração	Dor	Prurido	Cefaléia	Mal-estar
Intradérmica	1º	2	-	3	-	1	2
	2º	-	-	2	-	-	-
	3º	-	-	-	-	-	-
Intramuscular	1º	1	1	4	2	2	1
	2º	-	-	1	-	-	-
	3º	-	-	-	-	-	-

de ausência de soroconversão, variando de 1,10%¹⁸ a 4,90%.¹³ Nesses casos, uma hipótese mais provável é a de erro na técnica de aplicação da vacina pela via ID, visto que os três casos concentram-se no mesmo grupo de voluntários vacinados por profissionais que haviam recebido treinamento recente na técnica de aplicação ID para vacina contra tuberculose. Outra hipótese é que esses voluntários pertençam a um grupo de indivíduos considerados, por razões desconhecidas, “maus respondedores”, por não responderem a determinados estímulos antigênicos, entre eles a vacinação anti-rábica.¹⁶ A avaliação realizada foi da resposta imune humoral, contra a proteína G, e não foram avaliados os anticorpos totais, contra as demais proteínas do vírus da raiva.

Todos os indivíduos que receberam esquema de pré-exposição foram vacinados na vigência de uma exposição de risco e aproximadamente 100% dos voluntários apresentaram títulos satisfatórios na sorologia realizada no décimo dia. Portanto, é válido considerar a necessidade de diminuir o número de testes sorológicos para pesquisa de anticorpos neutralizantes do vírus da raiva produzidos após a vacinação. Em todo o Brasil, somente o Laboratório de Diagnóstico do Instituto Pasteur de São Paulo realiza, rotineiramente, a técnica de soro neutralização em células recomendada pela OMS.

Essa avaliação da necessidade ou não de sorologia é pertinente, considerando que há normas^a que recomendam avaliação de título de anticorpos anualmente para pessoas que atuam em atividades de risco e avaliação semestral para indivíduos com alta exposição, como, por exemplo, os pesquisadores e/ou laboratoristas. Foram observadas baixas frequências de eventos adversos pelas duas vias e as reações locais mais citadas coincidem com relatos da literatura: dor, enduração, eritema.¹⁸

Com relação às manifestações sistêmicas, as mais freqüentemente descritas são: mal-estar, mialgia e sintomas gastrointestinais. Briggs et al, em 2000, comparando eventos adversos com séries anteriores entre as vacinas PCEV e PVCV, aplicadas pela via ID, mostraram que a ocorrência é mais freqüente por essa via, indicando que as reações estão associadas mais à via de administração do que à vacina *per se*.¹

Entre as principais limitações do presente estudo está a impossibilidade de apresentar os resultados obtidos 12 meses após a terceira dose de vacina contra a raiva, devido à dificuldade de seguimento do grupo de voluntários.

Estudos prolongados, por pelo menos cinco anos, com avaliação do nível de anticorpos contra a raiva e a rapidez da resposta imune humoral às doses de vacina na re-exposição, devem ser incentivados. Isso será particularmente importante em áreas nas quais as populações estão permanentemente sob risco de contrair a raiva, tal como a região Amazônica.

Em conclusão, a opção pela via ID como forma de administração da vacina contra a raiva em esquemas de pré-exposição é uma alternativa de menor custo para uso em profissionais e viajantes, em especial nos países em desenvolvimento. Nas situações de exposição conhecida e controlada, rapidamente notificada e com possibilidade ampla de acesso ao tratamento pós-exposição, o fato de esses indivíduos apresentarem redução mais rápida dos títulos satisfatórios pode ser considerado menos relevante. A sorologia após a terceira dose pode ser dispensada em indivíduos com exposição controlada.

REFERÊNCIAS

1. Briggs DJ, Banzhoff A, Nicolay U, Sirikwin S, Dumavibhat B, Tongswas S, et al. Antibody response of patients after postexposure rabies vaccination with small intradermal doses of purified chick embryo cell vaccine or purified Vero cell rabies vaccine. *Bull World Health Organ.* 2000;78(5):693-8.
2. Briggs DJ, Schwenke JR. Longevity of rabies antibody titre in recipients of human diploid cell rabies vaccine. *Vaccine.* 1992;10(2):125-9. DOI:10.1016/0264-410X(92)90029-J
3. BurrIDGE MJ, Baer GM, Sumner JW, Sussman O. Intradermal immunization with human diploid cell rabies vaccine: serological and clinical responses of persons with and without prior vaccination with duck embryo vaccine. *JAMA* 1982;248(13):1611-4. DOI:10.1001/jama.248.13.1611
4. Chulasugandha P, Khawplod P, Havanond P, Wilde H. Cost comparison of rabies pre-exposure vaccination with post-exposure treatment in Thai children. *Vaccine.* 2006;24(9):1478-82. DOI:10.1016/j.vaccine.2005.03.059
5. Hulley SB Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Definindo a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica.* 2.ed. Porto Alegre: Artmed; 2003.
6. Kositprapa C, Limsuwun K, Wilde H, Jaijaroensup W, Saikasem A, Khawplod P, et al. Immune response to simulated postexposure rabies booster vaccinations in volunteers who received preexposure vaccinations. *Clin Infect Dis.* 1997;25(3):614-6. DOI:10.1086/513760
7. Kroger AT, Atkinson WL, Marcuse EK, Pickering LK; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2006;55(RR-15):1-48. Errata em: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2006;55(48):1303.
8. Malerczyk C, Briggs DJ, Dreesen DW, Banzhoff A. Duration of immunity: an anamnestic response 14 years after rabies vaccination with purified chick embryo cell rabies vaccine. *J Travel Med.* 2007;14(1):63-4. DOI:10.1111/j.1708-8305.2006.00097.x
9. Moore SE, Goldblatt D, Bates CJ, Prentice AM. Impact of nutritional status on antibody responses to different vaccines in undernourished Gambian children. *Acta Paediatr.* 2003;92(2):170-6.
10. Pancharoen C, Thisyakorn U, Tantawichien T, Jaijaroensup W, Khawplod P, Wilde H. Failure of pre- and postexposure rabies vaccinations in a child infected with HIV. *Scand J Infect Dis.* 2001;33(5):390-1. DOI:10.1080/003655401750174183
11. Rupprecht CE, Gibbons RV. Clinical practice. Prophylaxis against rabies. *New Eng J Med.* 2004;351(25):2626-35. DOI:10.1056/NEJMcp042140
12. Sabchareon A, Chantavanich P, Pasuralertsakul S, Pojjaroen-Anant C, Prarinyanupharb V, Attanath P, et al. Persistence of antibodies in children after intradermal or intramuscular administration of preexposure primary and booster immunizations with purified Vero cell rabies vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17(11):1001-7. DOI:10.1097/00006454-199811000-00007
13. Shaw MM, Leggat PA, Williams ML. Intradermal pre-exposure rabies immunisation in New Zealand. *Travel Med Infect Dis.* 2006;4(1):29-33. DOI:10.1016/j.tmaid.2004.11.005
14. Siegel S. *Estatística não-paramétrica: para as ciências do comportamento.* Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 1975.
15. Smith JS, Yager PA, Baer GM. A rapid fluorescent focus inhibition test (RFFIT) for determining rabies virus-neutralizing antibody. In: Meslin FX, Kaplan MM, Koprowski H. *Laboratory techniques in rabies.* 4.ed. Geneva: World Health Organization; 1996. p.181-92.
16. Strady A, Lang J, Lienard M, Blondeau C, Jaussaud R, Plotkin SA. Antibody persistence following preexposure regimens of cell-culture rabies vaccines: 10-year follow-up and proposal for a new booster policy. *J Infect Dis.* 1998;177(5):1290-5. DOI:10.1086/515267
17. Strady C, Jaussaud R, Béguinot 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):2661-7. DOI:10.1016/S0264-410X(00)00054-2
18. Toovey S. Preventing rabies with the Verorab vaccine: 1985-2005 Twenty years of clinical experience. *Travel Med Infect Dis.* 2007;5(6):327-48. DOI:10.1016/j.tmaid.2007.07.004
19. Wilde H, Briggs DJ, Meslin FX, Hemachudha T, Sitprija V. Rabies update for travel medicine advisors. *Clin Infect Dis.* 2003;37(1):96-100. DOI:10.1086/375605
20. World Health Organization. WHO expert consultation on rabies: first report. Geneva; 2005 [citado 2008 set 10]. (WHO technical report series, 931). Disponível em: http://www.who.int/rabies/trs931_%2006_05.pdf

Artigo baseado na dissertação de mestrado de Cunha RT, apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, em 2007.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.