

**FERNANDA GONZALEZ PEDROSA**

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,  
Santos, SP, Brasil.*

**MARCOS MONTANI CASEIRO**

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,  
Santos, SP, Brasil.*

**LUIZ HENRIQUE GAGLIANI**

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,  
Santos, SP, Brasil.*

*Recebido em junho de 2018.  
Aprovado em agosto de 2018.*

## PANORAMA DA RAIVA HUMANA NO BRASIL

### RESUMO

A raiva é uma doença conhecida há muitos anos, sendo seus primeiros registros datando do século X a.C. Atualmente, é uma doença de suma importância para a Saúde Pública, pois se trata de uma zoonose, ou seja, é uma doença transmitida por animais domésticos, como os cachorros, e por animais silvestres, como morcegos, sagui, raposas, coiotes, entre outros. A Raiva é uma doença causada por vírus, chamado Lyssavirus, cuja maioria dos casos leva a morte, existindo poucos casos de sobrevivência relatados. O ideal para prevenir o desenvolvimento da doença e seu desfecho, é realizar a profilaxia pós exposição, que se dá, de maneira geral, através da limpeza da ferida de maneira abundante e administração de vacina antirrábica. Outra forma de prevenir a doença é a vacinação dos animais domésticos contra o vírus. A doença está concentrada nas áreas mais socioeconomicamente precárias do país, como Norte e Nordeste, sendo que lá a profilaxia não é feita adequadamente, tanto por falta de preparo dos profissionais quanto por falta de vacinas e soros antirrábicos, o que leva ao aparecimento de mortes pela doença nessas locais. Após o desenvolvimento da doença, existe um protocolo de tratamento a ser seguido - Protocolo de Recife - desenvolvido pelo Ministério da Saúde, sendo ele baseado em um protocolo americano, chamado Protocolo de Milwaukee, que foi escrito a partir do caso de sobrevivência de uma menina infectada nos EUA. Entretanto, existem divergências quanto a real eficácia desse protocolo, tendo muitos pesquisadores alegando a ineficiência do tratamento e que não há comprovação científica para comprovar a sua efetividade. A falta de estudos na área remete ao fato de que a Raiva é uma doença negligenciada, e assim, não há recursos para desenvolvimento de novos tratamentos, pois é uma doença que acomete principalmente países menos desenvolvidos, sendo de pouco interesse para os países mais desenvolvidos na área de pesquisa médica. O diagnóstico é dado através de técnicas de biologia molecular, que vem avançando nos últimos anos, facilitando o diagnóstico, porém, alguns são de alto custo, e assim, não são acessíveis para os locais onde a doença é mais comum.

**Palavras-Chave:** raiva; lyssavirus; epidemiologia.

## PANORAMA OF HUMAN RAGE IN BRAZIL

### ABSTRACT

Rabies was first described in the tenth century B.C. Currently, it is of great importance to public health, due to the fact that it is a zoonosis, being transmitted mostly via household animals, such as dogs, and wild animals like bats, marmosets, foxes, coyotes, etc. Rabies is caused by a virus, named Lyssavirus, which leads to death, although there are few cases of survival described. The best way of prevention, be it of the disease itself or its outcome, is through a thoroughly made prophylaxis post-exposure, varying according to a few variables, but mostly via wound cleaning and administration of anti-rabies vaccine. Another viable way of prevention is the vaccination of household animals against the virus. The disease is mostly prevalent in the poorest parts of the country, namely Northern and North-eastern regions, where the prophylaxis is not made in the appropriated manner, both due to lack of expertise as to lack of the vaccines or serums themselves, leading to higher death ratios in those places. After the disease has fully developed, the protocol of Recife, created by the Health Department and based by the Milwaukee's Protocol, written from a case of survival of a female child infected in the United States, must be followed. Conversely, there are many divergent views about the real efficacy of such protocol, with many scholars debating about the lack of scientific proof about its worth. The lack of research in the area is easily explained due to the fact that Rabies is a neglected disease, being most prevalent in developing countries, lacking interest for developed countries to invest on research, therefore leading to few or none new treatments for the disease. The main diagnostic technic is through molecular biology, with great strides in the last few years, which allows an easier diagnostic, although many are high cost, not being accessible where they are mostly needed.

**Keywords:** rabies; lyssavirus; epidemiology.

## INTRODUÇÃO

A primeira informação acerca da Raiva surgiu no código de Eshunna, na Mesopotâmia, datando do século X a.C. Nele, infere-se que se um cão estiver louco e seu dono não o prender, deixando-o livre, e este atacar um homem e causar a morte dele, o dono do cão deveria pagar dois terços de mina de prata. Posteriormente, os gregos denominam a doença como Lyssa, cujo significado é “loucura”. Demócrito (500 a.C) e Aristóteles (322 a.C) estudaram a doença. Depois, Galen (200 a.C) afirmava que as feridas causadas por um cão raivoso deveriam sofrer ressecção com a finalidade de evitar o desenvolvimento da doença. Já em 1804, Zinke demonstrou a doença através da inoculação de saliva infectada em um animal, e por fim, em 1881, Louis Pasteur conseguiu isolar o vírus (LIMA, 2014).

A Raiva Humana é uma doença de etiologia viral que apresenta um quadro neurológico progressivo grave, muitas vezes letal com aproximadamente 100% de letalidade. (KIMURA, 2006).

É uma doença transmitida por animais, por isso, é caracterizada como uma zoonose e, portanto, é de grande importância para a Saúde Pública. Apesar de ser uma doença de notificação compulsória, muitas vezes a mesma não é diagnosticada, ocasionando uma subnotificação da doença, prejudicando os dados epidemiológicos, uma vez que as notificações são essenciais para o mapeamento das áreas afetadas e, conseqüentemente, para propor medidas visando à diminuição da transmissão viral. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

A Raiva Humana é uma doença negligenciada, tendo uma prevalência maior na região Nordeste do país por ser uma região cuja situação socioeconômica é precária. (COHN; CASEIRO, 2013).

A profilaxia não é realizada adequadamente há baixa produção científica na área, principalmente a respeito de tratamento, pois o investimento em pesquisas no Brasil não é muito grande, e acabamos por depender das pesquisas realizadas em outros países. Porém, a Raiva tem baixa prevalência em países desenvolvidos, o que faz com que não seja um tema muito pesquisado, pois a raiva é uma doença viral predominantemente de países subdesenvolvidos. Todos esses fatores corroboram para a Raiva Humana ser uma doença negligenciada. (FIOCRUZ, 2013).

O quadro clínico cursa inicialmente sintomas semelhantes a gripe, evoluindo com as manifestações do pródromo, tais como: mal-estar generalizado, febre baixa, cefaléia, náuseas, dor de garganta, entorpecimento, irritabilidade, hiperestesia e parestesia, entre outros, e posteriormente evolui para a forma furiosa ou paralítica, dependendo da variante viral a qual o paciente foi infectado. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Se o paciente não receber a profilaxia, apesar de existir um protocolo de tratamento para a doença, é muito provável que ele evolua a óbito, uma vez que nem todos os pacientes que receberam tratamento de acordo com o protocolo sobreviveram. (JACKSON, 2009).

Portanto, é de suma importância que se reitere a gravidade dessa doença e como a prevenção, dada principalmente através da imunização dos animais domésticos por meio da vacina antirrábica, é essencial para evitar a sua propagação, evitando mais vítimas e a importância de realizar a profilaxia pós exposição em todos os casos de agressões por animais, sejam eles domésticos ou não. “Quanto mais cedo realizar o diagnóstico da raiva humana, maiores as chances de cura. Com a profilaxia bem praticada, a cura é de 100%”. (WILLOUGHBY JUNIOR, 2012).

## OBJETIVO

Estudar o panorama da Raiva no Brasil, verificando a situação epidemiológica atual da doença e conscientizar a importância de conhecer a doença e

suas formas de prevenção, bem como a profilaxia aos profissionais de saúde para tentar diminuir a incidência da doença no país.

## METODOLOGIA

Foram utilizadas as bases de dados PubMed e SciELO, pesquisas bibliográficas em livros de Microbiologia, Infectologia e Virologia, com auxílio de jornais brasileiros para obtenção de notícias recentes e que ainda não foram relatadas em artigos científicos.

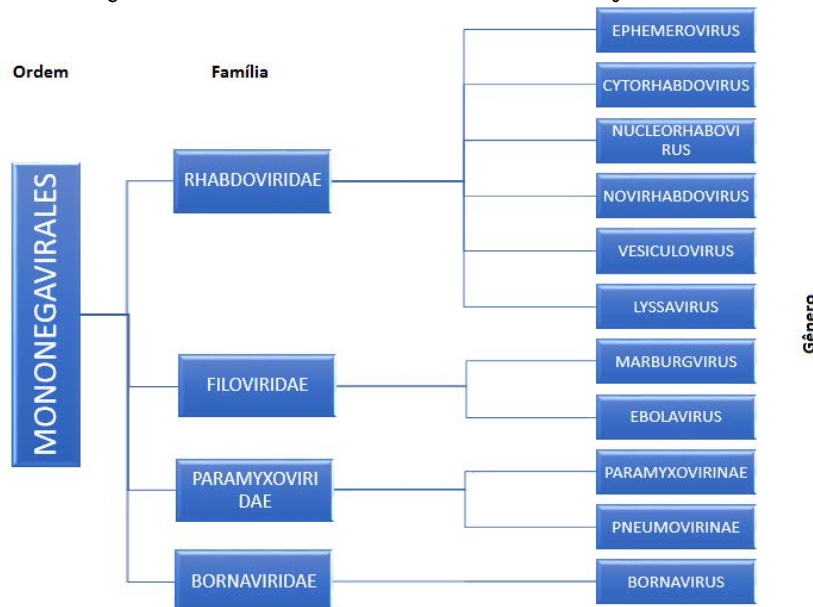
## O VÍRUS DA RAIVA

### ETIOLOGIA

A Raiva é uma zoonose viral que se apresenta clinicamente como uma encefalomielite aguda e progressiva. O agente etiológico é o vírus da Raiva Humana (sigla - RABV), do gênero *Lyssavirus*, da família *Rhabdoviridae*. O RABV é neurotrópico, ou seja, tem grande afinidade pelo tecido nervoso (KIMURA, 2006). É um vírus RNA de fita simples com polaridade negativa (MADHUSUDANA; SUKUMARAN, 2008), seu genoma é não segmentado, envelopado, com núcleo capsídeo cilíndrico, helicoidal (KIMURA, 2006). Tem forma de uma bala, projétil de arma de fogo e está envolto por espículas (MADHUSUDANA; SUKUMARAN, 2008). Os vírus de polaridade negativa são impossibilitados de traduzirem a proteína diretamente a partir da fita do RNA viral. É necessária a formação de um RNA mensageiro e a partir dele formar uma fita complementar com polaridade positiva, e a partir daí podem ser sintetizadas as proteínas virais (KIMURA, 2006).

Atualmente, o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus reconhece 12 espécies de *Lyssavirus*. O genótipo 1 é o responsável pela grande maioria de casos de raiva humana pelo mundo (APPOLINARIO et al., 2015).

Figura 1 - Taxonomi do Vírus da Raiva: *Lyssavirus*.



Fonte: Departamento de Medicina Veterinária Preventiva e Saúde Animal da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da USP, 2013.

O RNA do vírus contém cinco genes os quais codificam cinco proteínas: N, NS, L, M e G. A proteína N, assim chamada, pois é uma nucleoproteína, está localizada nonucleocapsídeo. Sua importância consiste na atuação na capsidização do RNA e está envolvida na transcrição e replicação. Essas etapas não são iniciadas a não ser

que haja uma quantidade necessária de proteína N ligada ao RNA genômico (KIMURA, 2006).

O genoma da raiva tem aproximadamente 12.000 nucleotídeos. Sete genótipos do vírus foram identificados em diferentes partes do mundo (MADHUSUDANA; SUKUMARAN, 2008): GT1, GT2, GT3, GT4, GT5, GT6 e GT7. O GT1 é o vírus da raiva clássico; O GT2 é o chamado vírus raiva-relacionado Lagos bat vírus; GT3 é o vírus raiva relacionado Mokola vírus; GT4, raiva relacionado Duvenhage vírus; GT5 é Europe anbat Lyssavirus (EBL1); GT6 é o EBL2 e por fim, o GT7 é o Australian bat Lyssavirus (ABL). (KIMURA, 2006).

“Com exceção aos vírus Lagos bat, os quais não têm sido isolados de seres humanos, todos os vírus da raiva e raiva relacionados são patogênicos para mamíferos incluindo o Homem” (KIMURA, 2006, p. 6). A variante 1 (GT1) apresentam uma prevalência mundial, enquanto as variantes 2, 3, 4 e EBLs - conhecidos como vírus raiva relacionados, apresentam distribuição geográfica na África e UE (KIMURA, 2006).

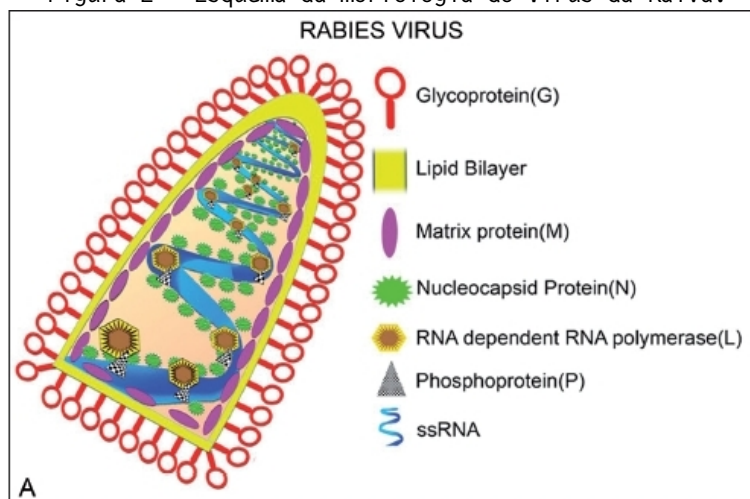
A proteína de maior tamanho é a proteína L, que é uma RNA polimerase, a qual “é responsável pelas atividades enzimáticas necessárias à transcrição e replicação do RNA viral” (KIMURA, 2006).

A proteína NS, assim chamada pois é uma proteína não-estrutural, associada à transcriptase Le ao RNA formam um complexo ribonucleocapsídeo (RNP). A proteína M está localizada na face interna do envelope do vírus, e sua função é de manter a ligação entre o envelope e o complexo RNP (KIMURA, 2006, p. 4), estando relacionada a replicação viral (APPOLINARIO et al., 2015).

A proteína G é uma glicoproteína transmembrânica, que juntamente com as duas membranas lipídicas formam o envelope viral (KIMURA, 2006). Ela forma espículas, as quais se projetam na superfície do vírus, e tem como função a ligação entre o vírus e os receptores da célula hospedeira. Também é a proteína principal para a indução de anticorpos neutralizantes (MADHUSUDANA; SUKUMARAN, 2008).

Variações na sequência de aminoácidos, em algumas regiões da proteína G podem alterar as propriedades patogênicas e imunológicas do vírus. Verificou-se que a presença do aminoácido arginina na posição 333 é uma determinante para a infecção de determinadas células nervosas e consequente patogenia (KIMURA, 2006).

Figura 2 - Esquema da morfologia do Vírus da Raiva.



Fonte: Ann Indian Academy Neurology.

No momento em que o vírus encontra uma célula, ocorre uma série de eventos que resultam na liberação de novos vírus. Esses eventos são classificados como: Adsorção - o vírus se liga à célula hospedeira; Penetração - adentra a célula através de endocitose, realizada pela própria célula; Desnudamento - genoma é liberado no citoplasma, processo este mediado através de uma glicoproteína dependente de pH,



levemente ácido, de 6,3, mudando sua conformação; transcrição, tradução e replicação; montagem do vírus e por fim, a saída do vírus da célula hospedeira através de brotamento. Há alta produção de nucleocapsídeos dentro da célula hospedeira, entretanto, poucos vírus brotam de fato a partir da célula invadida, caracterizando a replicação do RABV de baixo rendimento (KIMURA, 2006).

Devido à replicação intensa do RABV, as células infectadas têm como característica microscópica inclusões citoplasmáticas chamadas de Corpos Negri, estando associadas a proteína M e, conseqüentemente, a replicação viral, tornando essas inclusões potenciais locais de replicação. (APPOLINARIO et al., 2015).

Segundo (MARSCH, BRON, 1997), para o desenvolvimento da doença é necessário a existência de alguns fatores influenciando, tais como:

- a) Resposta imune do doente
- b) Velocidade de replicação
- c) Citopatogenicidade
- d) Difusão viral

O vírus apresenta mecanismos para evadir do sistema imune, tais como: desaceleração metabólica da célula parasitada, evita o processo de apoptose dos neurônios e altera a permeabilidade da barreira hematoencefálica (APPOLINARIO et al., 2015).

Foi mostrado que a taxa de sobrevivência aumenta quando o vírus presente é o decorrente da marmota (*Callithrix jacchus*) e do cachorro-do-mato (*Cerdocyon thous*) uma vez que apresentam evolução da doença mais lenta, o que pode ser explicado pela rápida ação do sistema imune, produzindo precocemente citocinas. Portanto, “a capacidade de cada amostra para influenciar desfecho é dependente da resposta imune disparada.” (APPOLINARIO et al., 2015 p. 483). Outro exemplo disso é a cepa isolada do morcego *Lasiurus noctivagus* (SHRBRV) – uma das espécies responsáveis pelos casos de raiva nos EUA – que possui grande patogenicidade. Essa cepa apresenta baixa indução à resposta inata do sistema imune, e assim, não induz apoptose no cérebro.

## TRANSMISSÃO

O vírus rábico adentra no hospedeiro através da saliva do animal portador do RABV no momento em que o mesmo ataca o ser humano, por meio da mordida, escoriação ou lambida. Como já foi apresentado anteriormente, o vírus se multiplica no local da lesão para posteriormente atingir o SNC e, de lá, para as glândulas salivares, por onde tal secreção o vírus é disseminado (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Existem dois ciclos de transmissão da Raiva:

- a) Ciclo Urbano: Consiste na transmissão do RABV por animais domésticos – cães e gatos.
- b) Ciclo Silvestre: Atualmente, o ciclo silvestre apresenta crescente importância na saúde pública “e sua expansão vem sendo influenciada por certas intervenções e/ou modificações ambientais” (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010, p.347). É subdividido em:
  - Aéreo: Consiste na transmissão do RABV por morcegos, especialmente os morcegos hematófagos, tendo como principal representante deste grupo a espécie *D. rotundus*. Mas é possível a transmissão entre morcegos não hematófagos, uma vez que o RABV também foi isolado em espécies de morcegos frugívoros e insetívoros, incluindo em áreas urbanas (ARAUJO et al. 2012). Embora tenham sido isolados nessas espécies, não há registros “de

casos decorrentes de agressões por essas espécies no Brasil (ARAUJO et al. 2012).

- Terrestre: Consiste na transmissão do RABV por: Procyonancrivoros (guaxinim), Callithrix jacchus (sagui), estes dois apresentam importância emergente no estado do Ceará (ARAUJO et al. 2012); “raposa, coiote, chacal, gato do mato, jaritaca, mangusto e macacos” (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

A transmissão do vírus da raiva entre animais silvestres e cães pode originar novas variantes virais, sendo que a variante viral isolada da Callithrixjacchus é apontada como responsável por um ciclo epidemiológico independente da enfermidade (ARAUJO et al. 2012).

“Há relatos de casos de transmissão inter-humana na literatura, que ocorreram por transplante de córnea e outros órgãos” (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Segundo o (CDC, 1999) outra forma de contrair a doença é através de aerossóis, que são formados a partir de secreções provenientes de uma grande população de morcegos infectados. Após a mordedura ou arranhadura pelo animal infectado, a invasão do vírus no organismo, em uma primeira fase, o RABV invade as células musculares ou as células subepiteliais (KIMURA, 2006).

Os receptores nicotínicos para a neurotransmissora Acetilcolina são os principais receptores por onde o vírus se liga para conseguir se propagar. Após a replicação inicial, o RABV penetra através dos axoplasmas dos nervos, de onde vai até a medula espinhal, e de lá, se espalha para o encéfalo. As áreas atingidas inicialmente são hipocampo, hipotálamo e áreas do sistema límbico. (MADHUSUDANA; SUKUMARAN. 2008).

Se a infecção em questão não for interrompida neste momento, ela se espalha por todo o corpo, principalmente para as glândulas salivares. É por esta razão que os vírus são transmitidos pela saliva. (KIMURA, 2006)

## EPIDEMIOLOGIA

No nosso país, a Raiva é considerada uma doença endêmica, que afeta todos os mamíferos e leva a mais de 55.000 mortes humanas todo ano (ONO et al., 2015).

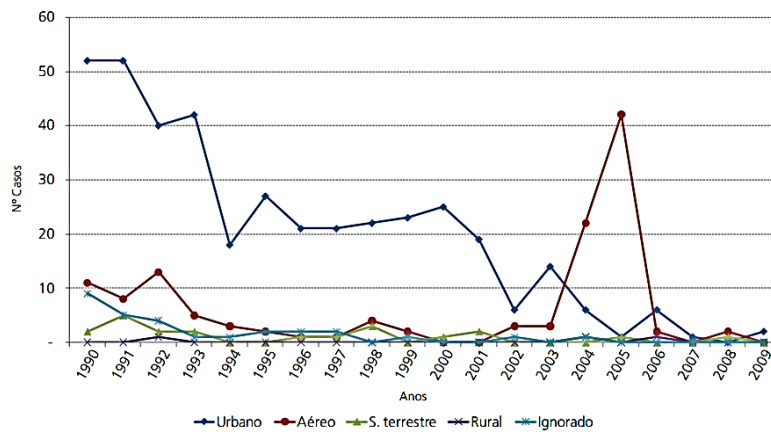
“Em média, ocorrem 30 mil agressões de animais a humanos a cada ano, 2,5 mil por mês e 94 por dia” (Jornal G1 Online - Globo, 2016).

A Raiva com ciclo urbano no Brasil apresenta a incidência em decaimento nas últimas décadas devido ao Plano Nacional de Profilaxia da Raiva, implementado no ano de 1973 pelo Ministério da Saúde. No entanto, o mesmo não pode ser dito a respeito da Raiva Bovina, que tem o número de casos em expansão. (KIMURA, 2006).

De todos os casos registrados de Raiva Humana no país, em um período de 1990 a 2005, que foram no total 558 casos, 17% foram na região Sudeste, na região Nordeste foram 54% dos casos e a segunda região do país com mais casos foi a região Norte, correspondendo a 19% dos casos (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN, 2016).

Nos estados do Sul, o último caso que foi registrado foi no Paraná em 1987, e a partir de então não houve registros de raiva na região Sul. Nesse mesmo período, cães e gatos foram os principais transmissores da doença, sendo responsáveis por 79% dos casos de Raiva Humana e o restante foi causado por morcegos. Porém, durante um surto em 2004 e 2005 da doença no Pará e no Maranhão o morcego passou a ser o principal responsável pelos casos de Raiva Humana, com 86,48% dos casos, ultrapassando os índices de transmissão canina (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

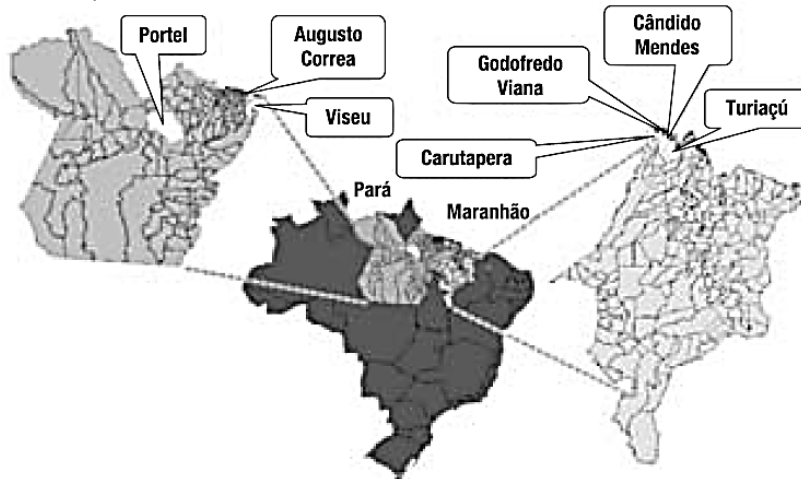
Figura 3 - Raiva Humana, relacionando número de casos e ciclo de transmissão no Brasil no período de 1990 a 2009.



(Fonte: Sinan/SVS/MS)

Fonte: Ministério da Saúde (2011).

Figura 4 - Mapa dos estados do Pará e Maranhão onde ocorreram surtos de raiva humana transmitida por morcegos hematófagos nos anos de 2004 e 2005.



Fonte: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, 2005.

Em 2006, no estado de Minas Gerais, houve um caso de raiva humana em um veterinário que estava trabalhando com herbívoros - bovinos e caprinos - suspeitos de infecção, coletando amostras para confirmar o diagnóstico da doença. Ele foi infectado com a variante 3 - proveniente do *D. rotundus*. Ele não recebeu a vacina antirrábica e negou receber o tratamento pós-exposição, e acabou morrendo dias depois. (BRITO et al., 2011).

De 2005 a 2012 foram confirmados cinco casos de raiva humana de acordo com a Secretaria de Saúde, no estado do Ceará: na cidade de Camocim, em 2008, em 2010 na cidade de Ipu e Chaval, sendo esta última causada por transmissão canina, e em 2012 em Jati (Jornal G1 Online - Globo, 2016).

No ano de 2008 houve 3 casos da doença, cuja transmissão foi por morcego, em dois casos, e por sagui, em um caso. Nesse mesmo ano, "foi registrado o primeiro caso de cura da Raiva humana no país" (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

O rapaz que conseguiu sobreviver a raiva é um dos três únicos no mundo que tiveram o vírus eliminado do organismo e sobreviveram. Porém, apresenta sequelas físicas - tais como atrofia de membros superiores e inferiores e dificuldade na fala. Na época, o tratamento foi baseado no Protocolo de Milwaukee - criado pelo Dr. Rodney Willoughby Junior, o qual foi responsável pela cura nos outros casos nos EUA. O mesmo

médico participou da criação do Protocolo de Recife, aqui no Brasil. (Jornal do Commercio de Comunicação - Pernambuco). Entre 2000 e 2010, foram notificados 24 casos humanos, no Estado do Maranhão. (SARAIVA; THOMAZ; CALDAS; 2014. p. 282).

Somente em 2006 foram notificados no estado 5 casos de raiva humana transmitidas por cães, sendo que em todo o país foram 6 casos, ou seja, o Maranhão foi responsável por 83,33% dos casos de raiva no país nesse ano. Em 2007 e 2009 no Brasil houve 3 casos - um em 2007 e dois em 2009 - e os três foram no Maranhão. (SARAIVA; THOMAZ; CALDAS; 2014). No estado de São Paulo é possível observar uma diminuição do número de casos da doença em cães e gatos, porém, com aumento de casos em morcegos e herbívoros. Em 2001 foi registrado o último caso de raiva humana do estado. O morcego hematófago *Desmodus rotundus* - que é responsável pela origem da variante 3 do RABV - tem interferido no "ciclo aéreo de transmissão da doença, com inúmeros casos em espécies não-hematófagas, bem como no ciclo urbano, sendo responsável por oito dos 14 casos em cães e gatos" (SOUZA et al., 2005, p. 63-65).

Embora a taxa de infecção dentre os morcegos testados seja de apenas 0,2% - sendo dois insetívoros e um hematófago - não se pode ignorar a importância deste achado para a Saúde Pública. (SOUZA et al., 2005). No ano de 2010, foram notificados apenas três casos no país, sendo um caso no Estado do Rio Grande do Norte e dois no Ceará. Já em 2011, o Maranhão voltou a ser o principal estado a registrar a doença - dois casos, os únicos notificados nesse ano em todo o país. De 2012 a outubro de 2013 foram informados outros 4 casos no Maranhão (SARAIVA; THOMAZ; CALDAS; 2014). Já em 2015 um caso de raiva humana transmitida por cão aconteceu no estado do Mato Grosso do Sul, em Corumbá (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EISTEIN, 2016). Foi registrado um caso de Raiva Humana no ano de 2016 em Roraima, onde um adolescente de 14 anos estava internado na UTI em tratamento. Segundo relatos, o menino foi mordido pelo seu gato de estimação no dia 8 de abril de 2016 enquanto tentava alimentá-lo. Na época, o animal não estava comendo adequadamente e eliminava uma secreção pela boca; o gato morreu uma semana depois do ocorrido. No dia do acidente, o adolescente recebeu vacina antitetânica em uma unidade de saúde. Com a piora do quadro do garoto, ele foi internado na UTI no dia 11 de maio de 2016, e foi confirmado o diagnóstico através de um exame sorológico, que identificou o vírus da Raiva variante tipo 3. Acredita-se que o felino tenha sido mordido por um morcego e depois passou o vírus para o adolescente. Mesmo com o tratamento, o paciente veio a óbito no dia 23 de maio de 2016. De acordo com o superintendente da Vigilância em Saúde de Boa Vista, Emerson Capistrano, este é o primeiro caso de raiva humana desde 1976 segundo dados não oficiais (Jornal G1 Online - Globo, 2016).

No Estado do Ceará, foi relatado um caso de raiva humana em um agricultor de 37 anos, o qual foi atacado por um morcego hematófago no dia 16 de setembro de 2016 e não procurou qualquer atendimento médico. Em outubro, foi internado e teve o diagnóstico confirmado no dia 25 de outubro de 2016. O último caso de raiva humana no Ceará foi em 2012, onde um menino de 9 anos morreu após parada cardiorrespiratória (Jornal G1 Online - Globo, 2016)

## PROFILAXIA E CONTROLE

**VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA:** Objetivos - Detectar precocemente áreas de circulação do vírus em animais (urbanos e silvestres), visando impedir a ocorrência de casos humanos; propor e avaliar as medidas de prevenção e controle; identificar a fonte de infecção de cada caso humano ou animal; determinar a magnitude da Raiva Humana e as áreas de risco para intervenção; garantir tratamento oportuno aos indivíduos expostos ao risco. Notificação - Todo caso humano suspeito de Raiva deve ser compulsoriamente notificado, imediatamente, por telefone, e-mail ou fax aos níveis regional, central e federal. Observações: ver notificação de epizootias, Portaria SVS/MS nº 5, de 21/02/06, anexo II, inciso IV, b. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).



O Programa Nacional de Controle da Raiva Humana do Ministério da Saúde preconiza o esquema profilático pré-exposição (PEP) para profissionais envolvidos com animais expostos ao risco de contraírem raiva. (BRITO et al. 2011).

É preconizado que o PEP seja dirigido às pessoas que apresentam risco de contrair o vírus. Sendo eles os veterinários e auxiliares, biólogos, estudantes de Medicina Veterinária, Biologia e Agrotécnica, trabalhadores em laboratórios veterinários, empregados de zoológicos empregados de petshops - tosadores, profissionais que trabalham com animais silvestres, turistas com destino a áreas de risco (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EISTEIN, 2016).

O PEP consiste em administração de três doses da vacina antirrábica no dia 0, 7º e 28º, aplicando via intramuscular ou intradérmica no músculo deltóide, evitando o músculo glúteo. É necessário acompanhamento sorológico datando 14 dias após a última dose aplicada. Caso a titulação se apresente com valores inadequados (abaixo de 0,5 UI/mL), recomenda-se aplicar uma dose de reforço e reavaliar após 14 dias do reforço. É importante ressaltar que aqueles que estão sob risco permanente de contrair a doença devido à sua profissão devem repetir a titulação de anticorpos a cada 6 meses. Caso aqueles que receberam a profilaxia pré-exposição entrem em contato com o vírus, com comprovação sorológica de titulação maior ou igual a 0,5UI/ml, serão administradas duas doses, sem indicação de soro, no dia 0 e dia 3 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

A profilaxia pós exposição - para aqueles que não foram imunizados previamente ou com títulos menores que 0,5UI/mL - leva em conta a gravidade do ferimento e o estado do animal agressor. Porém, antes de tudo, independente da gravidade, se faz necessário a limpeza da ferida utilizando água e sabão, ação esta que diminui o risco de infecção, cientificamente comprovada (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Em relação a gravidade do ferimento, leva-se em conta o local, profundidade e extensão da ferida (tamanho e se há mais de um ferimento). Sendo assim, locais que estejam próximos ao SNC - como cabeça, face, pescoço; locais com inervação abundante - como mãos, pontas dos dedos e plantas dos pés; lambadura de mucosas ou áreas previamente lesionadas profundamente; feridas profundas causadas por mordedura ou arranhadura - aquelas que apresentam sangramento; mais de uma ferida; são caracterizadas como ferimento grave. Vale ressaltar que lambadura sobre a pele íntegra não oferece risco de contaminação pelo vírus e que todo ferimento causado por morcego, independente das características citadas, é considerado grave (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011)

Por conseguinte, os ferimentos que são considerados leves são aqueles que são localizados nos troncos e membros, lesões superficiais ou lambadura de lesões superficiais prévias. Em relação ao estado do animal agressor, é necessário verificar se o mesmo apresenta suspeita de infecção rábica. Verificar local de onde vem o animal e se a doença é controlada. Caso seja um animal domiciliar, se está sempre acompanhado do dono ao sair do ambiente domiciliar. Um animal domiciliado é caracterizado como baixo risco. Já aquele que sai do local onde reside desacompanhado ou não tem dono, é caracterizado como alto risco. Independente do estado do animal agressor deve-se mantê-lo sob vigilância por 10 dias: “se em todo esse período (dez dias) permanecer vivo e saudável, não há riscos de transmissão do vírus”. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011, p. 21).

Caso o animal agressor seja um animal silvestre, ele deve ser considerado de alto risco, ainda que ele seja domesticado, com exceção de alguns roedores e lagomorfos, não precisando de profilaxia pós exposição. São eles: “Ratazana de esgoto (*Rattus norvegicus*), rato de telhado (*Rattus rattus*), camundongo (*Mus musculus*), cobaia ou porquinho-da-índia (*Caveaporcellus*), hamster (*Mesocricetus auratus*) e coelho (*Oryetolagus cuniculus*) ” (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Atenção: o contato indireto, como a manipulação de utensílios potencialmente contaminados, a lambertura da pele íntegra e acidentes com agulhas durante aplicação de vacina animal não são considerados acidentes de risco e não exigem esquema profilático (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Conforme a tabela 1 a recomendação para a profilaxia pós exposição de acordo com o tipo de ferimento e estado do animal agressor:

Tabela 1 - Profilaxia Rábica com vacina de cultura celular.

Tipo de Exposição	Condições do animal agressor		
	Cão/gato sem suspeita de infecção rábica	Cão/gato com suspeita de infecção rábica	Cão/gato raivoso, desaparecido, morto; animais silvestres
Ferimento Leve	Observar o animal durante 10 dias após a exposição: se o animal permanecer sadio, encerrar o caso; se o animal morrer, desaparecer ou se tornar raivoso, vide coluna "cão/gato raivoso, desaparecido, morto".	Iniciar esquema 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, suspender o esquema e encerrar o caso; se o animal morrer, desaparecer ou se tornar raivoso, completar o esquema até cinco doses. Aplicar uma dose entre o 7º e o 10º dia e uma dose nos dias 14 e 28.	Iniciar imediatamente o esquema com cinco doses de vacina administradas nos dias 0, 3, 7, 14 e 28.
Ferimento Grave	Observar o animal durante 10 dias após exposição; iniciar esquema com duas doses, uma no dia 0 e outra no dia 3. De o animal permanecer sadio no período de observação, encerrar o caso. Se o animal morrer, desaparecer ou se tornar raivoso, dar continuidade ao esquema, administrando o soro1 e completando o esquema até cinco doses. Aplicar uma dose entre o 7º e o 10º dia e uma dose nos dias 14 e 28.	Iniciar o esquema com soro1 e cinco doses de vacina nos dias 0, 3, 7, 14 e 28. 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 e encerrar o caso.	Iniciar imediatamente o esquema com soro e cinco doses de vacina administradas nos dias 0, 3, 7, 14 e 28.

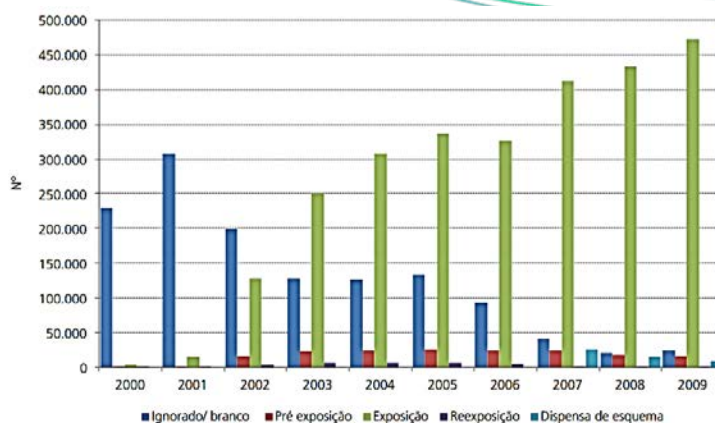
Fonte: Ministério da Saúde, 2011.

Segundo dados do SINAN, de 2000 a 2009, 425 mil pessoas em média buscaram o Sistema de Saúde frente ao risco de exposição ao vírus.

Destes, 64% receberam medidas profiláticas pós-exposição (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

O soro heterólogo é uma solução concentrada e purificada de anticorpos, preparada em equídeos imunizados contra o vírus da raiva. A dose indicada é de 40 UI/kg de peso do paciente". O soro deve ser administrado, de forma a ser absorvível, nos locais lesionados. Deve-se aplicar o máximo possível do soro, sendo que a quantidade restante deve ser aplicada na região glútea, por via intramuscular. A aplicação deve sempre seguir região anatômica diferente da onde foi aplicada a vacina. Nos casos de lesões múltiplas ou de grande extensão, o soro pode ser diluído em soro fisiológico para garantir cobertura de todas as lesões. A necessidade do soro antirrábico se estende apenas até a aplicação da 3ª dose de vacina de cultivo celular (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Figura 5 - Número de profilaxias realizadas contra a Raiva Humana no Brasil, no período de 2000 a 2009.



Fonte: (Sinan/SVS/MS)

Fonte: Ministério da Saúde, 2011.

Em um período entre 1998 e 2009, foram registrados 218 casos da doença, sendo que somente 30% receberam profilaxia e, destes, 10,5% faleceram devido a falhas na profilaxia. Dos que não receberam profilaxia, as razões apontadas para tal foram: falta de acesso ao serviço e desconhecimento da necessidade de realizar profilaxia. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Sendo assim, a população precisa ser informada sobre a Raiva, uma vez que existem medidas que precisam da ação direta das pessoas - tais como vacinação dos animais e procura de assistência após ataque de animais. Sendo uma doença de alto impacto tanto na saúde pública quanto na saúde animal. De acordo com a "Organização Pan-Americana de Saúde, uma das estratégias educativas é a veiculação de informações pelos Meios de Comunicação de Massa". (DUBUGRAS, ACHKAR, KOTAIT, 2002).

Uma pesquisa realizada no Maranhão em municípios onde houve casos de Raiva Humana mostrou que a população pouco sabe a respeito da doença. Dentre os profissionais de saúde entrevistados (n= 201), 39,9% nunca receberam treinamento para o manejo do paciente infectado.

Já entre os habitantes desses municípios (n=321), "22,1% referiram nunca ter ouvido falar na doença RH, somente 26,1% receberam instruções prévias sobre a doença e 53% não sabiam a sua forma de transmissão" (SARAIVA; THOMAZ; CALDAS; 2014).

Foi relatado também dificuldades na conduta dos casos de agressão por animais - cães especificamente, por parte dos profissionais de saúde, sendo uma das causas para essas dificuldades a falta de vacina ou do soro antirrábico no município (18,5%) (SARAIVA; THOMAZ; CALDAS; 2014). Portanto, esta pesquisa mostra a defasagem em relação ao acesso a informação sobre a doença, o que pode ser uma das causas do número elevado de casos de raiva no Maranhão. A raiva é uma infecção letal, porém, é possível preveni-la. (DUBUGRAS, ACHKAR, KOTAIT, 2002).

Para obter-se a participação da comunidade em um programa para a eliminação da raiva é necessário a educação e organização da comunidade (DUBUGRAS, ACHKAR, KOTAIT, 2002).

O Programa de Controle da Raiva, recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS - 1999) e também por outros órgãos entre eles o Ministério da Saúde, estabelece algumas medidas para o controle da zoonose, que são as seguintes:

- Vacinação dos animais domésticos, como cães e gatos, anualmente;
- Captura de cães de rua.
- Atendimento de pessoas atacadas por animais.
- Observação clínica de animais com suspeita de infecção, a qual pode ser realizada no próprio ambiente doméstico do cão/gato;

- e) Tratamento das pessoas expostas.
- f) Vigilância epidemiológica;
- g) Educação em saúde.

Outras medidas viáveis que a população pode realizar são: sair com seus animais domésticos da residência somente sob uso de coleira e guia, recorrer a assistência médica em casos de acidentes com animais no período máximo de 24 horas após o ocorrido, manter sob observação clínica por 10 dias os animais suspeitos de estarem infectados e notificar a existência e localização de abrigos de morcegos (DUBUGRAS; ACHKAR; KOTAIT, 2002).

Uma ferramenta importante no combate ao vírus é a vigilância epidemiológica e captura de animais suspeitos para que se possa realizar testes para verificar a distribuição do vírus - caso seja uma amostra positiva - dentre as populações animais, principalmente morcegos, cuja importância vem aumentando na transmissão do RABV. Desta forma, os diagnósticos realizados são de suma importância para nortear os programas de controle da doença e a vigilância epidemiológica, de forma que se realize a profilaxia nas áreas atingidas, evitando que se transmita o vírus tanto para humanos quanto para outros animais, tentando diminuir os números dos vetores. (ALBAS et al., 2005)

Por esta razão que é realizado o controle populacional do morcego hematófago *D. rotundus*, visando à contenção dos números populacionais, evitando que estes se proliferem em demasia. Para tal, no Brasil, é utilizado o método químico, que consiste em utilizar a Warfarina, composto anticoagulante. Quando o morcego consome essa substância, ele acaba morrendo devido à hemorragia. (KIMURA, 2006).

## ASPECTOS CLÍNICOS

### PERÍODO DE INCUBAÇÃO

O período de incubação é bastante variável, de 2 semanas a 3 meses, com uma média de 45 dias após o ataque do animal contaminado (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EISTEIN, 2016).

Todavia, pode chegar até 1 ano e, de acordo com (DULBECCO; GINSBERG, 1980; FENNER et al., 1993).

Nos casos excepcionais, o período de incubação pode ser de até 4 anos, cuja explicação pode ser baseada na possibilidade de que os vírus fiquem confinados nas células musculares estriadas antes de atingir o SNC (KIMURA, 2006).

Essa grande variabilidade do período de incubação é influenciada por alguns fatores, são eles: sítio e grau de seriedade da ferida causada pelo animal doente, lonjura entre a ferida e os troncos cerebrais e concentração do inóculo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Quanto maior o período de incubação, mais tempo o sistema imune possui para conseguir responder de maneira efetiva e, conseqüentemente, diminuiria a letalidade da doença. Já no animal contaminado, o período de incubação varia cerca de 10 dias a 2 meses (APPOLINARIO et al., 2015).

### CLÍNICA

Os sintomas iniciais da infecção rábica podem ser confundidos com a gripe, pois se apresentam como: Mal-estar, febre ou dor de cabeça. Ocorre formigamento ou prurido no local do ferimento, e a partir daí progride para os sintomas cerebrais em alguns dias, disfunção cerebral, ansiedade, confusão, agitação, delírios, alucinações, insônia e mudança de comportamento. Após o início dos sinais clínicos, a doença não tem reversão, poucos foram os sobreviventes à doença: há menos de 10 casos de cura da



raiva, e destes, dois não apresentaram profilaxia. Assim, o tratamento é paliativo. (CDC, 2012).

Antes de qualquer coisa, o médico que estiver atendendo um paciente com suspeita de infecção rábica deve descartar outras hipóteses diagnósticas. O diagnóstico diferencial para raiva é composto de dois grandes grupos: doenças infecciosas e doenças não infecciosas. Dentre as doenças infecciosas que cursam de maneira semelhante à raiva, podemos citar: encefalites virais provocadas por arbovírus ou outros rhabdovírus, enterovirose, tétano, doenças transmitidas por gatos linforreticulose benigna de inoculação e pasteureloses (esta última pode ser transmitida por mordida de cão também, não somente felinos). Infecção por vírus B transmitido por símios, sodóku, mais conhecida como febre da mordedura de rato, botulismo e tularemia. Já no grupo de doenças não infecciosas podemos citar: síndrome de Guillain-Barré, encefalomielite difusa aguda, intoxicações, quadros psiquiátricos e encefalite pós vacinal. (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EISTEIN, 2016).

A apresentação clínica da Raiva é dividida em: pródromo e fase neurológica. O pródromotem duração de 2 a 4 dias, e consiste em: Mal estar generalizado, Febre baixa, Anorexia, Cefaléia, Náuseas, Dor de garganta, Entorpecimento, Irritabilidade, Inquietude, Sensação de angústia, Hiperestesia, parestesia pela extensão do nervo periférico atingido, próximo ao local do ferimento e Alterações de comportamento.

A fase neurológica pode apresentar duas formas: fase neurológica furiosa (conhecida como Raiva Furiosa) e a fase neurológica paralítica, conhecida como Raiva Paralítica (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EISTEIN, 2016).

Quando o quadro clínico da doença é típico - o que ocorre em 80% dos casos, não é difícil perceber que a doença em curso é a Raiva, principalmente quando há história de ataque por animais. Porém, na forma paralítica, o diagnóstico torna-se mais difícil, e costuma-se suspeitar de outras doenças que se assemelham a Raiva. Por isso é importante descartar suspeitas, realizando o diagnóstico diferencial, o mais rápido possível. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

Segundo HEMACHUDHA et al., 2002, as causas determinantes para o prognóstico fatal na Raiva Humana, independente da forma clínica, são a insuficiência respiratória e a síndrome de disautonomia, a qual pode se manifestar por "bradicardia, bradiarritmia, taquicardia, taquiarritmia, hipo ou hipertensão arterial" (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Nessas condições, se o paciente não receber suporte cardiorrespiratório adequado, o desfecho é o óbito, ocorrendo em 5 a 7 dias (na forma clínica furiosa) e em 14 dias (na forma clínica paralítica) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

## RAIVA FURIOSA

Apresenta os seguintes sintomas: Ansiedade e hiper-excitabilidade 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 (hidrofobia, apresentando concomitantemente sialorréia intensa, disfagia, aerofobia, hiperacusia, fotofobia) (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EISTEIN, 2016).

As variantes de RABV do morcego de orelhas de rato (*Myotis* spp) e a variante 2 - que está relacionada a cachorros - foram descritas como causadoras da apresentação clínica furiosa da Raiva, embora, segundo (HEMACHUDHA, T; LAOTHAMATAS, J; RUPPRECHT, C.E., 2002).

Dois terços dos pacientes infectados com a variante 2 apresentam clínica referente à raiva furiosa, e o outro terço apresenta clínica referente à raiva paralítica. Ratos inoculados com essas variantes apresentaram os sintomas de: "hiperexcitabilidade, agressividade, ataxia, paralisia e posteriormente coma ou estado agônico e por fim, morte". (APPOLINARIO et al., 2015). Os ratos que foram inoculados

com a variante obtida do morcego *Myotis spp* “apresentaram costas arqueadas e conjuntivite”. (APPOLINARIO et al., 2015).

## RAIVA PARALÍTICA

Os sintomas apresentados são: parestesia, associada a dor e prurido em região do ferimento, febre alta e intermitente, alterações cardiorrespiratórias, retenção urinária e obstipação intestinal, com espasmos musculares da laringofaringe. É importante notar que a parestesia evolui para uma paralisia muscular flácida de forma precoce, mantendo a sensibilidade na maioria dos casos, enquanto não apresenta de forma óbvia a hidrofobia. A consciência não é perdida pelo paciente normalmente. (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EISTEIN, 2016).

As variantes de RABV de cachorros do mato (*Cercopithecus*), marmotas (*Callithrix jacchus*) e a variante 3 relacionada ao *D. rotundus* foram descritas como causadoras da apresentação clínica paralítica da Raiva. Ratos inoculados com esses vírus apresentaram-se quietos, prostrados, e (...) paralisia progredindo para estado agônico e morte. (APPOLINARIO et al., 2015).

Estudos mostram que essa apresentação clínica deve-se a uma rápida e eficiente resposta imune do hospedeiro e, portanto, uma reação inflamatória intensa do tronco encefálico, quando comparada a outra forma clínica, evitando assim a invasão do cérebro pelos vírus. Os poucos casos descritos de pacientes que sobreviveram a doença estavam relacionados à raiva paralítica. (APPOLINARIO et al., 2015).

## TRATAMENTO

Nos EUA, no ano de 2004, foi relatado o primeiro caso de tratamento de Raiva Humana efetivo, resultando na cura da doença. Esse caso deu origem ao Protocolo de Milwaukee. O paciente em questão não recebeu nenhum tipo de profilaxia - vacina ou soro antirrábico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

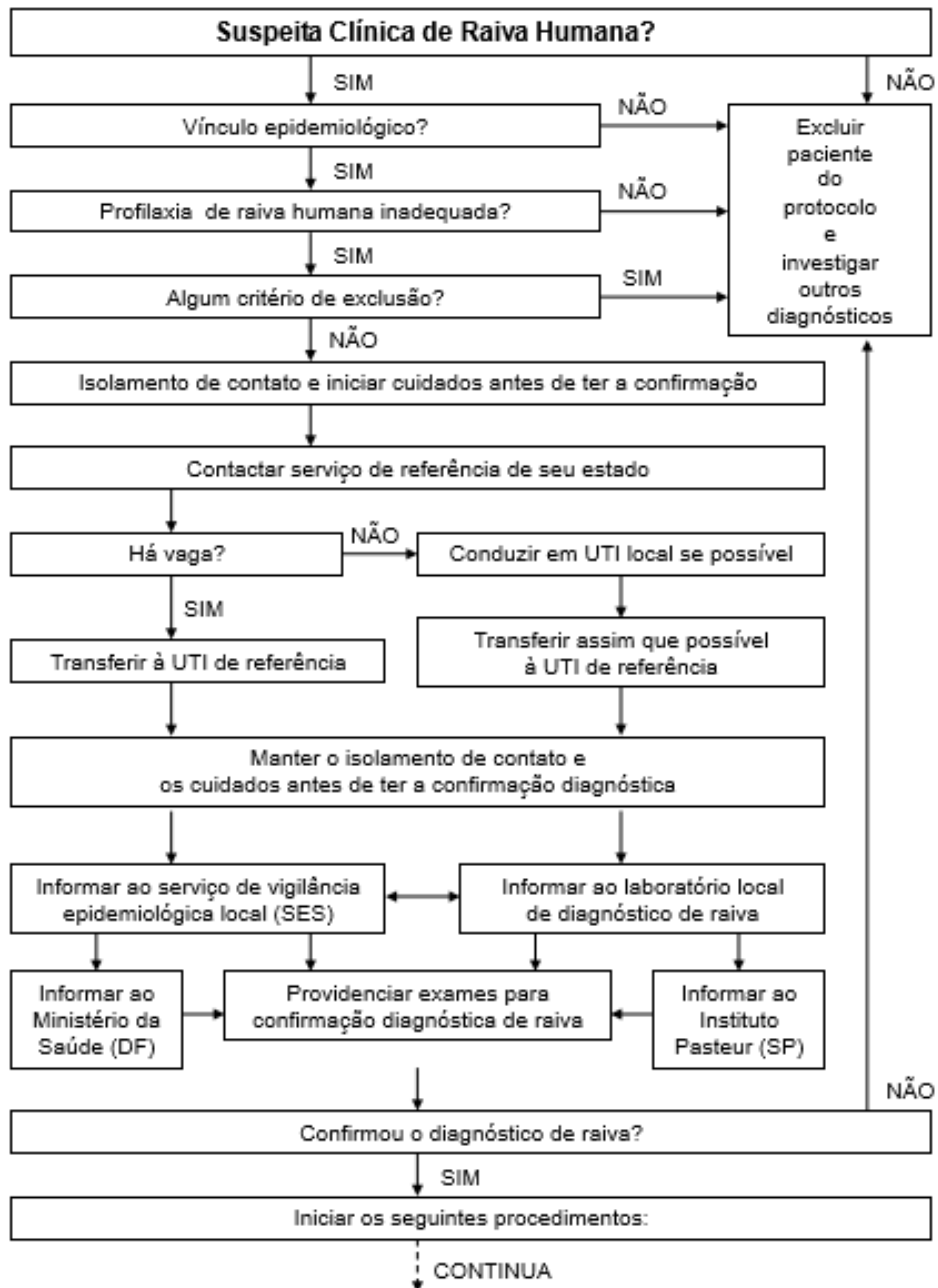
No Brasil, já em 2008, um jovem de 15 anos com Raiva transmitida por morcego hematófago, recebeu um tratamento semelhante e evoluiu com a cura e clearance viral no Hospital Universitário Oswaldo Cruz da Universidade de Pernambuco, no Recife (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Atualmente, o jovem curado, convive com seqüelas da doença, tais como: atrofia dos membros superiores e inferiores, dificuldades na fala e crises convulsivas (JORNAL DO COMMERCIO DE COMUNICAÇÃO, 2016).

Especialistas reunidos adaptaram o Protocolo de Milwaukee para a realidade brasileira, dando origem ao Protocolo de Recife, com medidas que devem ser adotadas em casos de Raiva Humana. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

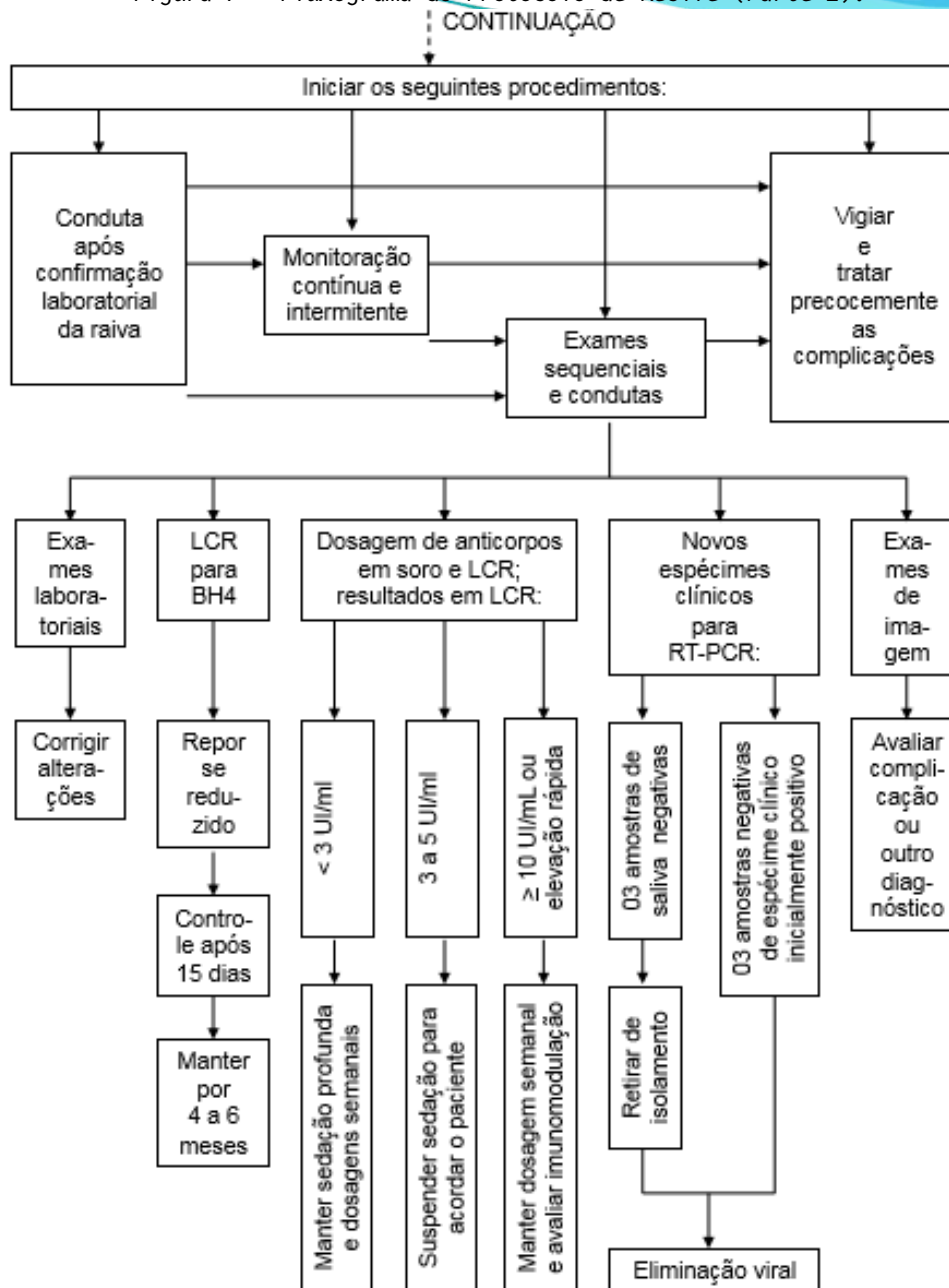
O Protocolo de Tratamento da Raiva Humana (Protocolo de Recife) constitui-se fundamentalmente de algumas medidas, as quais são: “indução de coma, uso de antivirais, reposição de enzimas e manutenção dos sinais vitais” (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Figura 6 - Fluxograma do Protocolo de Recife (Parte 1).



Fonte: Ministério da Saúde, 2011.

Figura 7 - Fluxograma do Protocolo de Recife (Parte 2).



Fonte: Ministério da Saúde, 2011.

## DIAGNÓSTICO

### DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico da doença pode ser realizado ante-mortem (antes do indivíduo infectado falecer) ou pos-mortem (após a morte do paciente). Para diagnóstico ante-mortem, existem diversas técnicas para realização deste: os mais utilizados são a imunofluorescência direta em impressão de córnea (conhecido como Corneatest), swab da mucosa lingual, biópsia de pele na região cervical - testando o tecido bulbar do folículo piloso -, RT-PCR de amostras como saliva, folículo piloso e líquido. Também é possível pesquisar a presença de anticorpos contra o vírus no sangue ou no líquido do paciente. (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EISTEIN, 2016).

A coleta de folículo piloso, saliva, soro e líquido cefalorraquidiano (LCR) devem ser mantidas congeladas até o momento do transporte das amostras para o



laboratório, normalmente em temperatura -20°C, para o laboratório central de saúde pública regional (Lacen) e o Instituto Pasteur, em São Paulo. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Figura 8 - Coleta para o diagnóstico do vírus da raiva.

Tecido/fluido	Volume/quantidade	Coletas
Saliva	2ml	Coletas diárias durante uma semana (até o segundo dia de envio ao Instituto Pasteur)
LCR	2ml	2 coletas durante 1 semana (2ª e 5ª feira)
Soro	2ml	2 coletas durante 1 semana (2ª e 5ª feira)
Folículo piloso	0,5-1,0cm <sup>2</sup>	2 coletas durante 1 semana (2ª e 5ª feira)
Imprint de córnea	5 lâminas	Apenas na 1ª coleta

Fonte: Ministério da Saúde, 2011.

Apesar de todas essas possibilidades, a Organização Mundial da Saúde preconiza o uso de imunofluorescência direta (IFD) em paralelo com a inoculação intracerebral em camundongos, ou ainda o isolamento do vírus em cultura para o diagnóstico da doença (ARAUJO et al., 2012).

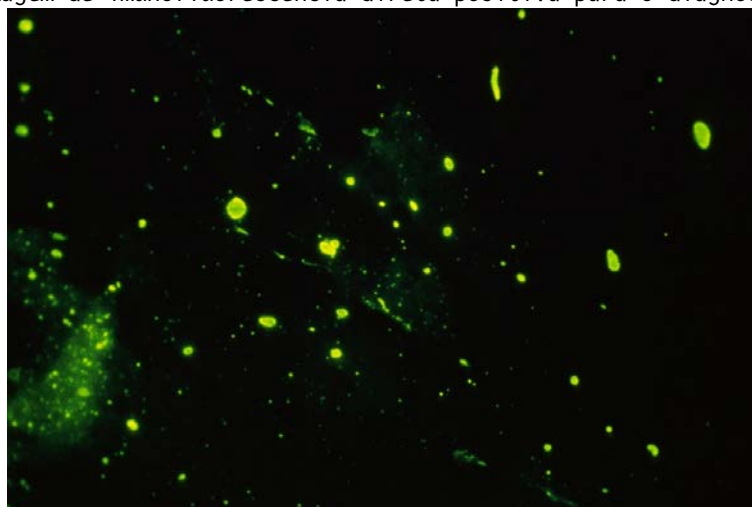
O resultado da imunofluorescência direta é obtido rapidamente, sendo largamente utilizado por ter como característica um diagnóstico rápido e com especificidade (KIMURA, 2006).

Sendo o método padrão ouro para tal. A técnica se dá pela presença do antígeno N do vírus nas amostras cerebrais, de córnea, pele da região cervical, sendo demonstrado através da imunofluorescência (MARI; MADHUSUDANA, 2013).

Mostrando uma imagem com áreas em verde fluorescentes, devido a ligação entre o conjugado e o antígeno, sendo vista pelo microscópio de fluorescência (LIMA, 2014).

Entretanto, a IFD realizada em outros tecidos apresentou-se com baixa confiabilidade e sensibilidade no diagnóstico ante-mortem, além do risco de causar uma lesão na córnea especificamente em pacientes com encefalite de causa não rábica (MARI; MADHUSUDANA, 2013).

Figura 9 - Imagem de imunofluorescência direta positiva para o diagnóstico de raiva.



Fonte: Institut Pasteur - France, 2015.

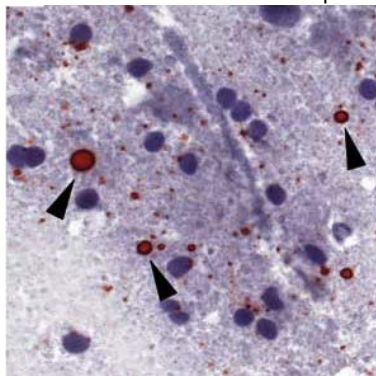
O Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test (RFFIT), teste de soro neutralização em células - é um teste rápido, que dura 20 horas para realiza-lo. Uma

amostra de soro e vírus é preparada, onde a quantidade de vírus utilizada é de 30 a 100 FFD 50. O FFD 50, ou focus forming dose - foco dose de fomento - nada mais é do que o vírus diluído de forma que 50% dos campos tenha, no mínimo, uma célula infectada, ao serem observados. Adiciona-se uma linhagem de células BHK-21 e todo esse conjunto é incubado a 37°C por 20 horas. Após o período de incubação, cora-se a amostra com um anticorpo anti-raiva e, assim, os focos das células infectadas são observados através da fluorescência emitida pelos anticorpos fluorescentes, caracterizando o teste como positivo (MADHUSUDANA; SUKUMARAN, 2008).

Para o isolamento do vírus, utiliza-se a técnica de inoculação cerebral em camundongos. Uma solução é preparada e injetada intracerebralmente nos camundongos, e a partir de 28 dias após a inoculação, os camundongos são observados. Normalmente, eles desenvolvem os sintomas da doença após 5 a 7 dias. A confirmação diagnóstica pode ser obtida realizando o teste de imunofluorescência a partir do cérebro do camundongo sintomático. O problema desta técnica é a demora em obter o resultado. Se possível, evitar usar os animais e preferir a inoculação em células em laboratório, tornando-se um método mais rápido, menos custoso e evitando o uso de animais. As células utilizadas são de uma linhagem de neuroblastoma murino, chamada Neuro-2a, embrião de galinha (CER) e rim de "baby hamster" (BHK 21) e, recentemente, surgiu uma linhagem humana, de células de rim embrionárias humanas (HEK 293), sendo estas últimas tão específicas e sensíveis quanto a Neuro-2a para o diagnóstico (MARI; MADHUSUDANA, 2013).

Outras técnicas mais recentes foram desenvolvidas para diagnosticar laboratorialmente a doença. Uma delas é o teste imunohistoquímico direto rápido (dRIT), que foi criado pelo CDC nos Estados Unidos. A técnica se dá através do achado da proteína viral N em amostra cerebral fixada com uma mistura de formalina tamponada, anticorpo monoclonal concentrado, estreptavidina peroxidase e um reagente de coloração. O teste é positivo quando aparecem aglomerados vermelho-acastanhados intraneuronal e ao longo dos axônios. A vantagem desta técnica é que ela é rápida - dura em torno de 1 hora - e não há necessidade do microscópio de fluorescência, que é um equipamento caro, podendo ser utilizado um simples microscópio óptico, sendo útil em locais que não possuem condições econômicas adequadas. Infelizmente, os reagentes só estão disponíveis no CDC, caracterizando um porém ao uso da técnica em países em desenvolvimento. A técnica pode ser utilizada mesmo em amostras em diferentes graus de conservação (MARI; MADHUSUDANA, 2013).

Figura 10 - Teste Imunohistoquímico Direto Rápido positivo para o vírus da raiva, com os aglomerados vermelho-acastanhados (pontas de seta).



Fonte: CDC, 2006.

Outras técnicas possíveis estão o PCR, RT-PCR, PCR Real Time para a detecção de ácido nucleico do vírus. Mesmo com a facilidade destas técnicas, a heterogeneidade viral pode ser um problema nas técnicas que utilizam o TaqMan, pois o TaqMan pode não se ligar adequadamente devido a essa heterogeneidade, podendo gerar

resultados falsos-negativos e, assim, diminuir a sensibilidade do teste, ainda que em alguns trabalhos não tenha sido problema, não interferindo na amplificação e detecção (MARI; MADHUSUDANA, 2013).

O diagnóstico pós morte é realizado através de necropsia, retirando todo o encéfalo, ou seja, cérebro, tronco encefálico e cerebelo. Os mesmos serão divididos em duas partes, sendo cada metade enviada, a fresco, para um laboratório estadual ou regional para realização da imunofluorescência direta e para um laboratório de patologia local para realização da histopatologia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

## DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

O diagnóstico por imagem na Raiva não é utilizado comumente, pois o curso da doença costuma ser fulminante e o manejo do paciente agitado é difícil, sendo assim, o exame de imagem não é possível na maior parte desses pacientes (JASSI et al., 2016). Sem contar que, em muitos casos, a clínica é tão característica que não se utiliza o exame de imagem para confirmar o quadro (RAO et al., 2009)

Entretanto, existem relatos de diagnóstico por imagem - ressonância magnética - em alguns pacientes infectados e que, infelizmente, não sobreviveram. Os achados imagiológicos na RMI são:

- a) Lesões hiperintensas mal definidas na parte dorsal da medula
- b) Lesões hiperintensas mal definidas no tegmento pontino, substância cinzenta periaquedutal, placa colicular e na substância branca do mesencéfalo.
- c) Focos hiperintensos no tálamo, hipotálamo e hipocampo de ambos os lados (JASSI et al., 2016)

Esses achados na RMI foram semelhantes em dois estudos de relato de caso, JASSI et al em 2016 e RAO et al em 2009, porém, já foi possível identificar focos de hiperintensidade leve no tronco encefálico, substância cinzenta profunda e cortical, substância branca profunda e subcortical e hipocampo (RAO et al., 2009).

Na forma paralítica da doença, podem-se apresentar áreas hiperintensas na medula que se estendem até o cordão cervical, além da expansão do cordão. (JASSI et al., 2016).

É relatado, com uso de contraste no exame, o aparecimento de lesões realçadas por contraste no tronco cerebral, hipotálamo e raízes de nervos espinais em pacientes comatosos, somente (MADHUSUDANA, SUKUMARAN, 2008).

Na tomografia computadorizada (TC), é possível encontrar achados como: lesões hipodensas e simétricas, em ambos os lados, localizadas nos núcleos da base (JASSI et al., 2016), embora, na maioria das vezes, o exame de TC se mostre normal (MADHUSUDANA, SUKUMARAN, 2008).

Os exames de imagem podem ser úteis no diagnóstico precoce da doença e para facilitar a diferenciação de outras encefalites (JASSI et al., 2016). Podemos diferenciar a Raiva das encefalites: encefalite B japonesa e outros vírus Rhombencephalitides, encefalomielite aguda disseminada, desmielinização osmótica, encefalopatia hipóxico-isquêmica, hipoglicemia e doenças mitocondriais, principalmente quando a apresentação clínica é atípica, uma vez que a raiva, preferencialmente, é caracterizada em um exame de imagem pela sua preferência por atingir o tronco encefálico, tálamo e hipotálamo, por não apresentar hemorragias e ausência de realce de contraste durante a fase aguda da doença (RAO et al., 2009).

## DISCUSSÃO

É possível notar que a incidência da doença diminuiu, porém, ainda está presente, principalmente nas regiões menos desenvolvidas socioeconomicamente, como o Nordeste. (COHN, 2013).

Portanto, permitir cães e gatos errantes nas cidades e a baixa cobertura vacinal canina representam alto risco de propagar a doença, sem contar as alterações ambientais, não só na área rural, mas também na cidade, associados a falta de planejamento urbano e construções inadequadas fornecem meio favorável a propagação de morcegos hematófagos transmissores do vírus (MOUTINHO; NASCIMENTO; PAIXAO, 2015).

Existe certa divergência que acerca do tratamento da Raiva devido à falta de comprovação científica. Existem dois protocolos, o americano, chamado Protocolo de Milwaukee, e o brasileiro, originado a partir do americano, chamado Protocolo de Recife. Esse protocolo recomenda a indução de coma, infusão de ketamina, amantadina e profilaxia do vasoespasma cerebral, entretanto, nenhuma destas terapias tem comprovação científica de eficácia para a raiva ou outras formas de encefalite viral aguda e, portanto, não deve ser utilizada (ZEILER; JACKSON; 2016).

Existem relatos de sobrevivência após a infecção rábica, porém, a maioria deles recebeu vacina profilática antes do início da doença (JACKSON, 2013).

A amantadina é um fármaco que age nas vesículas lisossomais, inibindo a multiplicação de diversos vírus. Foi testada experimentalmente e demonstrado que a droga inibiu a infecção pelo vírus em células da linhagem animal, de embrião de galinha (CER), impedindo o desnudamento do vírus dentro da vesícula lisossomal, antes do vírus ser liberado para o citoplasma da célula hospedeira (SUPERTI et al., 1985)

Porém, é necessária a realização de estudos em humanos para comprovar se há eficácia em humanos. Não há comprovação a respeito do êxito no tratamento da garota de Wisconsin que sobreviveu a doença - ela foi tratada com as recomendações que deram origem ao Protocolo de Milwaukee. Não recebeu vacina, se é devido ao tratamento recebido associado a bons cuidados de suporte em uma unidade de cuidados intensivos ou não, visto que a paciente já tinha anticorpos contra o vírus no momento da admissão ao hospital. Fato este que acontece em cerca de apenas 20% dos pacientes e que denota uma resposta imune adaptativa essencial para o clearance viral e, conseqüentemente, a cura (JACKSON, 2009).

Associado a essa dúvida, houve muitos casos em que o Protocolo de Milwaukee foi seguido e não salvou a vida do paciente tratada, representando altos indícios da falha clínica do protocolo. (JACKSON, 2013).

O uso da ribavirina e de IFN- $\alpha$  mostraram-se ineficientes para o tratamento, além da cetamina também não possuir comprovação científica de eficácia. A minociclina ou uso de corticosteróides devem ser evitados, pois há a possibilidade de agravar a doença (APPOLINARIO, JACKSON, 2015).

Desta forma, é de consenso afirmar que são necessários novos estudos para desenvolver novas abordagens terapêuticas e estudos para entender melhor a atividade do Lyssavirus. Visando à compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da doença para que possa ter uma base para desenvolver outras terapêuticas para a doença (APPOLINARIO, JACKSON, 2015).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como a Raiva é uma doença negligenciada, a quantidade de estudos disponíveis não é muito grande, muito menos estudos brasileiros, sendo que a grande maioria é sobre Raiva Animal, não humana, realizada pelas áreas de medicina veterinária e zootecnia.

Na área de Medicina humana, existem poucos estudos sobre tratamento, que é um assunto que deveria ser muito estudado, dado que o tratamento preconizado



atualmente não é efetivo. Majoritariamente, os trabalhos falam sobre epidemiologia e diagnóstico laboratorial e por imagem. Essa característica é não só brasileira, mas de outros países também. Os americanos pouco comentam sobre o tema, uma vez que a incidência da doença nos EUA é muito menor quando comparada ao Brasil.

Outro problema, além da falta de pesquisa científica, é a falta de informação dos profissionais de saúde e da população sobre a doença. Sendo preciso conscientizar a população da importância de vacinar seus animais domésticos e a procurar um serviço de saúde em caso de ataque, humanos por animais, sejam eles domésticos ou selvagens, pois quanto mais rápido for realizada a profilaxia. Maior a chance de não desenvolver a doença e, conseqüentemente, de não ir a óbito. A conscientização deve ser através da mídia, que tem um grande poder formador, e pelos órgãos municipais, estaduais e federais através de campanhas, por exemplo.

O mesmo deve ser feito para os profissionais de saúde, devem ser capacitados para agir adequadamente frente a um ataque de animal e prosseguir com a profilaxia adequada.

A eficácia da vacinação de animais será maior quando, dados obtidos acerca da quantidade da população de animais de um determinado local. Pois sabendo esse dado, é possível adequar a campanha de vacinação para tentar atingir toda a população animal, e assim, diminuir a doença nos animais, fazendo com que diminua a doença em humanos.

## REFERÊNCIAS

- ABBAS, AbuI K; KUMAR, Vinay; FAUSTO, Nelson. ROBBINS AND COTRAN PATHOLOGIC BASIS OF DISEASE. NINTH EDITION. ELSEVIER. 2015. ISBN: 978-1-4557-2613-4 International Edition ISBN: 978-0-8089-2450-0 Professional Edition ISBN: 978-0-323-26616-1
- ALBAS, Avelino; ZOCCOLARO, Paulo Tadeu; ROSA, Talita Zacarias; CUNHA, Elenice Maria Sequetin. Diagnóstico laboratorial da raiva na região oeste do Estado de São Paulo. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 38(6):493-495, nov-dez, 2005.
- APPOLINARIO, Camila; ALLENDORFA, Susan Dora; VICENTE, Acácia Ferreira; RIBEIRO, Bruna Devidé; FONSECA, Clóvis Reinaldo da; ANTUNES, João Marcelo; PERES, Marina Gea; KOTAIT, Ivanete; CARRIERI, Maria Luiza; MEGIDA, Jane. Fluorescent antibody test, quantitative polymerase chain reaction pattern and clinical aspects of rabies virus strains isolated from main reservoirs in Brazil. The Brazilian Journal of Infectious Diseases. Aug. 2015;19(5):479-485 - [www.elsevier.com/locate/bjid](http://www.elsevier.com/locate/bjid)
- APPOLINARIO, CM; JACKSON, AC. Antiviral therapy for human rabies. Antivir Ther. 2015;20(1):1-10. DOI: 10.3851/IMP2851. Epub 2014 Aug 26. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25156675>> Acesso em: 12 mar 2017
- ARAUJO, D.B; MEDINA, A.O; CUNHA, E.M.S; FAVORETTO, S.R; DURIGON, E.L. Estudo epidemiológico do vírus da raiva em mamíferos silvestres provenientes de área de soltura no litoral norte do Estado de São Paulo, Brasil. 2012
- BARBOSA, Taciana Fernandes Souza; DA ROSA, Elizabeth Salbê Travassos; MEDEIROS, Daniele Barbosa de Almeida; CASSEB, Livia Medeiros Neves; PEREIRA, Armando de Sousa; BEGOT, Alberto Lopes; LIMA, Reynaldo J. S.; NUNES, Márcio Roberto Teixeira; VASCONCELOS, Pedro Fernando da Costa. Epidemiologia molecular do vírus da Raiva no estado do Pará no período de 2000 a 2005: Emergência e transmissão por morcegos hematófagos (*Desmodus rotundus*). Caderno de Saúde Coletiva. Rio de Janeiro, CADERNO DE SAÚDE COLETIVA. RIO DE JANEIRO, 15 (3): 329 - 348, 2007.

BRANDÃO, Prof. Dr. Paulo Eduardo Raiva - Zoonoses. Departamento de Medicina Veterinária Preventiva e Saúde Animal, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo. 2013. Disponível em: <<http://vps.fmvz.usp.br/labmas/wp-content/uploads/2013/11/RAIVA-zoonoses-2013.pdf>> Acesso em: 13 dez 2016

BRITO, Mariana Gontijo de et al. Antemortem diagnosis of human rabies in a veterinarian infected when handling a herbivore in Minas Gerais, Brazil. Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo, São Paulo, v. 53, n. 1, p. 39-44, Fev. 2011. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-46652011000100007&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652011000100007&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 16 dez. 2016.

Centers For Disease Control and Prevention. Evaluation of a Direct, Rapid Immunohistochemical Test for Rabies Diagnosis. 2006. Disponível em: <[https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/12/2/05-0812\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/12/2/05-0812_article)> Acesso em 30 abr 2017

Centers For Disease Control and Prevention. Rabies. 2012. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/rabies/symptoms/index.html>> Acesso em: 12 jan 2017

COHN, Amélia. COLEÇÃO PENSAMENTO CRÍTICO - VOL. 1 SAÚDE, CIDADANIA E DESENVOLVIMENTO Centro Internacional Celso Furtado de Políticas para o Desenvolvimento, em co-edição com E-papers Serviços Editoriais Ltda. 2013

DA SILVA, Marciano Menezes. Oito anos depois, único brasileiro curado da raiva humana vive em condições precárias. Jornal de Comercio de Comunicação. 27 jul 2016. Entrevista concedida para Elvis de Lima e Marília Banholzer. Disponível em: <<http://noticias.ne10.uol.com.br/interior/sertao/noticia/2016/07/27/oito-anos-depois-unico-brasileiro-curado-da-raiva-humana-vive-em-condicoes-precarias-628353.php>> Acesso em: 09 jan 2017.

DUBUGRAS, Maria Thereza Bonilha; ACHKAR, Samira. Maria; KOTAIT, Ivanete. Descrição das informações sobre raiva veiculadas nos jornais O ESTADO DE SÃO PAULO e A FOLHA DE SÃO PAULO, no período de 2000 a 2002. Resultados Preliminares

FELIX, J. Roraima investiga primeiro caso suspeito de raiva humana em 2016. G1 Globo. 17 mai. 2016. Disponível em: <<http://g1.globo.com/rr/roraima/noticia/2016/05/roraima-investiga-primeiro-caso-suspeito-de-raiva-humana-em-2016.html>> Acesso em: 18 nov 2016

G1 GLOBO. Adolescente com raiva humana morre em hospital de Roraima. 23 mai 2016. Disponível em: <<http://g1.globo.com/rr/roraima/noticia/2016/05/adolescente-com-raiva-humana-morre-em-hospital-de-roraima.html>> Acesso em: 22 out 2016

G1 GLOBO. Após mais de quatro anos, Ceará registra caso de raiva em humano. 25 out. 2016. Disponível em: <<http://g1.globo.com/ceara/noticia/2016/10/apos-mais-de-quatro-anos-ceara-registra-caso-de-raiva-em-humano.html>> Acesso em: 18 nov 2016

G1 GLOBO. Roraima tem 1º caso confirmado de raiva humana desde 1976, diz Saúde. 19 mai. 2016. Disponível em: <<http://g1.globo.com/rr/roraima/noticia/2016/05/roraima-tem-1-caso-confirmado-de-raiva-humana-desde-1976-diz-saude.html>> Acesso em: 22 out 2016

HOOPER, Peter. Australian Bat Lyssavirus. Australian Animal Health Laboratory. Disponível em: <<http://www.scienceimage.csiro.au/tag/microscopy/i/38/australian-bat-lyssavirus/>> Acesso em: 11 dez 2016

Hospital Albert Einstein. Profilaxia de raiva humana. 1 jan 2016. Disponível em <<https://medicinasuite.einstein.br/pratica-medica/Paginas/Doencas-Epidemicas.aspx>> Acesso em: 11 jan 2017.

Instituto Pasteur - França. 2015. Disponível em: <<https://research.pasteur.fr/fr/nrc/rabies/>> Acesso em: 12 dez 2016

JACKSON, A. C; Current and future approaches to the therapy of human rabies. *Antiviral Res.* 2013 Jul;99(1):61-7. DOI: 10.1016/j.antiviral.2013.01.003. Epub 2013 Jan 29. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23369672>>. Acesso em: 12 mar 2017

JACKSON, Alan C. Therapy of rabies encephalitis. *Biomédica*, Bogotá, v.29, n.2, p. 169-176; jul 2009. Disponível em:

<[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-41572009000200001&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572009000200001&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 12 mar2017.

JASSI, P; ATTRI, A; DHAWAN, R; KAKKAR, C; SAGGAR, K. MR imaging in rabies encephalitis: A rare entity. *Ann Indian Acad Neurol.* 2016;19:125-8. Disponível em:

<<http://www.annalsofian.org/article.asp?issn=0972-2327;year=2016;volume=19;issue=1;spage=125;epage=128;aulast=Jassi>>. Acesso em: 6 jan 2017

JUNIOR, Rodney Willoughby. Americano responsável pela primeiro caso de cura de raiva humana dá entrevista ao JC: Para Rodney Willoughby Junior, mais importante que tratamento é a prevenção da doença. *Jornal de Comercio de Comunicação.* 17 mar 2012. Entrevista concedida para Wagner Sarmento. Disponível em:

<<http://jconline.ne10.uol.com.br/canal/mundo/brasil/noticia/2012/03/17/americano-responsavel-pela-primeiro-caso-de-cura-de-raiva-humana-da-entrevista-ao-jc-36062.php>> Acesso em: 09 jan 2017.

KIMURA, Leda Maria Silva. Epidemiologia Molecular de vírus da Raiva em mamíferos domésticos e silvestres do Brasil. Fundação Oswaldo Cruz, 2006. p. 3-14. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2006.

LIMA, Felipe Gouvêa. Raiva: Aspectos epidemiológicos, controle e diagnóstico laboratorial. *Revista UNILUS Ensino e Pesquisa* Vol. 11, Nº. 22, Ano 2014 ISSN 2318-2083

MADHUSUDANA, S.N; SUKUMARAN, S.M. Antemortem diagnosis and prevention of human rabies. *Ann Indian Acad Neurol.* MES 2008; 11:3-12. Disponível em:

<<http://www.annalsofian.org/article.asp?issn=0972-2327;year=2008;volume=11;issue=1;spage=3;epage=12;aulast=Madhusudana>>. Acesso em: 6 jan 2017

MANI, Reeta Subramaniam; MADHUSUDANA, Shampur Narayan; Laboratory Diagnosis of human rabies: recent advances. *Scientific World Journal.* 2013. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3848253/>>. Acesso em: 30 de abril de 2017

Ministério da Saúde. Doenças Infecciosas e Parasitárias: Guia de Bolso. 8ª Edição, 2010

Ministério da Saúde. Normas Técnicas de Profilaxia da Raiva Humana.2011. Disponível em: <[http://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-pasteur/pdf/atendimento-medico/normas\\_tecnicas\\_profilaxia\\_raiva.pdf](http://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-pasteur/pdf/atendimento-medico/normas_tecnicas_profilaxia_raiva.pdf)> Acesso em: 11 jan 2017.

Ministério da Saúde. Protocolo de Tratamento da Raiva Humana no Brasil. 1ª Edição, 2011.

MOUTINHO, Flavio Fernando Batista; NASCIMENTO, Elmiro Rosendo do; PAIXAO, Rita Leal. Raiva no Estado do Rio de Janeiro, Brasil: análise das ações de vigilância e controle no âmbito municipal. *Ciênc. saúde coletiva*, Rio de Janeiro , v. 20, n. 2, p. 577-586, Feb. 2015 . Disponível em:

<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-81232015000200577&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232015000200577&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 16 dez 2016.

ONO, Ekaterina A. Durymanova et al. In vitro and in vivo inhibition of rabies virus replication by RNA interference. Braz. J. Microbiol., São Paulo, v. 44, n. 3, p. 879-882, Sept. 2013. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1517-83822013000300034&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-83822013000300034&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 16 dez 2016. Epub Nov 15, 2013.

RAO, A.S; VARMA, D.R; CHALAPATHI, Rao M.V; MOHANDAS, S. Case Report: Magnetic resonance imaging in rabies encephalitis. Indian J Radiol Imaging [serial online]. 2009;19:301-4. Disponível em: <<http://www.ijri.org/text.asp?2009/19/4/301/57214>>. Acesso em: 5 jan 2017

SARAIVA, Daniel Soares; THOMAZ, Erika Bárbara Abreu Fonseca; CALDAS, Arlene de Jesus Mendes. Raiva humana transmitida por cães no Maranhão: avaliação das diretrizes básicas de eliminação da doença. Cad. Saúde Colet., 2014, Rio de Janeiro, 22 (3): 281-91

SOUZA, L.C; LANGONI, H; SILVA, R.C; LUCHEIS, S.B. Vigilância epidemiológica da Raiva na região de Botucatu-SP: importância dos quirópteros na manutenção do vírus na natureza. ARS VETERINARIA, Jaboticabal, SP, Vol. 21, nº 1, 062-068, 2005. ISSN 0102-6380

Superti, F; Seganti, L; Panà, A; Orsi, N. Effect of amantadine on rhabdovirus infection. Drugs Exp Clin Res. 1985;11(1):69-74. PMID: 3013559. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3013559>>. Acesso em: 12 mar 2017

ZEILER, Frederick A. Zeiler; JACKSON, Alan C. Critical Appraisal of the Milwaukee Protocol for Rabies: This Failed Approach Should Be Abandoned. Canadian Journal of Neurological Sciences, Vol 43, Issue 1; January 2016, p. 44-51. DOI: <https://doi.org/10.1017/cjn.2015.331>. Disponível em: <<https://www.cambridge.org/core/journals/canadian-journal-of-neurological-sciences/article/div-classtitlecritical-appraisal-of-the-milwaukee-protocol-for-rabies-this-failed-approach-should-be-abandoneddiv/8A47C583B24B2B2E43248770F78CC35A>>. Acesso em: 14 mar 2017.