

Governador do Estado de São Paulo

José Serra

Secretário de Estado da Saúde

Luiz Roberto Barradas Barata

Coordenadoria de Controle de Doenças

Clélia Maria Sarmiento de Souza Aranda

Diretora do Instituto Pasteur

Neide Yumie Takaoka

Instituto Pasteur (IP)
São Paulo, SP



Raiva – Aspectos gerais e clínica

Ivanete Kotait (Instituto Pasteur, CCD/SES/SP)

Maria Luiza Carrieri (Instituto Pasteur, CCD/SES/SP)

Neide Yumie Takaoka (Instituto Pasteur, CCD/SES/SP)

Manual Técnico do Instituto Pasteur

Número 8

2009

Distribuição e informação:

Instituto Pasteur
Av. Paulista 393
CEP 01311-000 São Paulo, SP, Brasil

É permitida a reprodução total ou parcial desta obra,
desde que citada a fonte.

Tiragem: 1500 exemplares
Impresso no Brasil

Digitação: Márcia Maria de Oliveira
Editoração: Suzete Joaquim da Silva
Capa: José Henrique Fontelles

Ficha catalográfica

Kotait, Ivanete

Raiva – Aspectos gerais e clínica, por Ivanete Kotait, Maria Luiza Carrieri e Neide Yumie Takaoka. São Paulo, Instituto Pasteur, 2009 (Manuais, 8) 49p. il.

I. Vírus, distribuição, epidemiologia, sintomatologia. I. Instituto Pasteur, São Paulo, SP. II. Título.

Apresentação

Há vários anos pretendia-se elaborar um Manual Técnico que versasse sobre conceitos gerais do vírus da raiva, patogenia, cadeia epidemiológica, modo de transmissão, clínica, diagnósticos diferenciais e outros aspectos.

A oportunidade surgiu pelo convite do Prof. Dr. Roberto Focaccia para escrever o capítulo sobre raiva no Tratado de Infectologia, na sua 4ª edição, Veronese & Focaccia, da Editora Ateneu (no prelo).

Com a devida autorização, esse capítulo do livro está sendo publicado sob a forma de Manual Técnico do Instituto Pasteur.

Procurou-se abordar, a partir de uma revisão atualizada, aspectos conceituais e de laboratório, visando atender aos profissionais dos serviços, alunos de graduação e de pós-graduação. No item “Profilaxia da Raiva Humana”, diferentemente do capítulo do livro, não foram abordados esquemas alternativos não adotados no Brasil.

Para os que atuam na área de raiva, especialmente, acredita-se que o presente Manual preencherá uma lacuna sobre as questões gerais da doença e de seu agente, bem como abrirá fronteiras para novos conhecimentos, visando controlar esta “misteriosa” enfermidade em nosso meio.

São Paulo, setembro de 2009

Neide Yumie Takaoka

Diretora Geral do Instituto Pasteur

Raiva – Aspectos gerais e clínica

SUMÁRIO

Apresentação	
Conceito	1
Histórico	1
Etiologia	2
Variantes e cepas do vírus da raiva	6
Cadeia epidemiológica de transmissão	7
Transmissão	10
Patogenia e resposta imune anti-rábica	13
Período de incubação	16
Período de transmissibilidade	16
Quadro clínico da Raiva Humana	17
Fase prodrômica – duração 2 a 10 dias – sintomas inespecíficos	18
Fase neurológica aguda – duração de 2 a 7 dias – sinais neurológicos	18
Coma – duração – pode ser bastante dilatada, com coma induzido	19
Óbito	19
Tratamento da Raiva Humana	19
Caso suspeito de raiva	21
Caso confirmado de raiva	21
Diagnósticos diferenciais da raiva	21
Quadro clínico da raiva em animais	25
Diagnóstico laboratorial da raiva	26
Diagnóstico virológico	26
Estudo antigênico e genético	28
Testes sorológicos	29
Soroneutralização em camundongos	29
Soroneutralização em células (Inibição de focos fluorescentes)	29
ELISA (Ensaio Imunoenzimático)	30
Diagnóstico de Raiva Humana <i>ante-mortem</i>	30
Diagnóstico diferencial da raiva em bovinos e eqüídeos	31

Situação epidemiológica da raiva	31
Profilaxia da Raiva Humana	33
Tipos de imunobiológicos	33
Vacinas anti-rábicas	33
Vacina tipo Fuenzalida & Palácios modificada	35
Vacinas produzidas em culturas de células	36
Esquemas de profilaxia	36
Pré-exposição	37
Pós-exposição	38
Soro anti-rábico	38
Soro anti-rábico heterólogo (SAR) ou ERIG (<i>Equine Rabies Immuno</i> <i>Globulin</i>)	39
Soro anti-rábico homólogo ou HRIG (<i>Human Rabies Immuno</i> <i>Globulin</i>)	40
Esquemas alternativos de Profilaxia na Raiva Humana na região Amazônica	40
Avaliação de risco para conduta na pós-exposição	41
Espécie agressora (condição do animal e circunstância do agravo)	41
Animais domésticos de estimação (cães e gatos)	41
Animais domésticos de interesse econômico (ADIE)	42
Morcegos	43
Morcego hematófago	43
Morcegos não hematófagos	44
Silvestres terrestres	44
Roedores e lagomorfos urbanos e de criação	45
Natureza da exposição: segunda a natureza da exposição pode ser classificada em	45
Área geográfica em que ocorreu o agravo	45
Diagnóstico laboratorial	46
História anterior de aplicação de vacina contra a raiva	46
Avaliação pós-exposição	46
Avaliar de forma criteriosa cada caso para adotar a conduta adequada	46
Principais erros no atendimento	47
Orientações gerais	48
Bibliografia consultada	48

Raiva – Aspectos gerais e clínica

CONCEITO

A raiva é uma doença infecciosa aguda, causada por um vírus, que compromete o Sistema Nervoso Central (SNC). É uma encefalite, em geral de evolução rápida, dependendo da assistência médico-hospitalar recebida pelo paciente.

A sintomatologia atualmente é bastante diversa podendo o paciente apresentar as fobias consideradas clássicas da raiva (hidrofobia e aerofobia), a tríade parestesia, paresia e paralisia, a Síndrome de Guillain-Barré e outros sinais e sintomas.

Pode acometer todas as espécies de mamíferos, incluindo o homem, sendo seu prognóstico fatal em praticamente todos os casos.

É uma zoonose (antropozoonose) que tem como hospedeiro, reservatório e transmissor, o animal que, dependendo da situação, transmite a doença aos humanos através da mordedura, arranhadura ou lambedura.

HISTÓRICO

É conhecida desde a Antiguidade, quando a referiam como uma doença que acometia cães e homens, tornando-os “loucos”. A palavra raiva tem origem em “rabere”, do latim, que significa “fúria” ou “delírio”, e “rabhas”, do sânscrito, que é “tornar-se violento”. Na Grécia, foi dado o nome de “Lyssa” ou “Lytta”, que quer dizer “loucura ou demência”.

Sempre foi uma doença muito temida devido à transmissão, ao quadro clínico e à evolução. Civilizações antigas acreditavam que a doença era causada por modificações sobrenaturais, pois cães e lobos ficavam como possuídos por demônios. Os egípcios entendiam que a Sírius (constelação Cão Maior) exercia influência maligna sobre os cães, alterando seu comportamento. Outros pensavam que era causada por um veneno contido na saliva dos animais. A palavra vírus é devido à raiva, que em latim significa veneno.

Encontra-se citado em legislação da Mesopotâmia, do século XXIII antes de Cristo (Código de Eshnunna), que no caso de um animal causar a morte de uma pessoa, seu dono deveria recolher dinheiro aos cofres públicos, já demonstrando ser a raiva um problema da época.

Na Grécia antiga a doença era muito conhecida e temida. Na *Ilíada*, Homero cita a existência de cães raivosos e, na mitologia, deuses como Aristeu e Artemis eram cultuados para proteção e a cura da raiva. Vários filósofos gregos e romanos estudaram a doença, entre os séculos IV a.C. e I a.C., como Demócrito (500 a.C.), Aristóteles (322 a.C.), Cornelius Celsus e Galeno (200 a.C.) e a descreveram em animais e homens, sua transmissão entre os animais e destes para o homem, assim como recomendaram práticas – como a sucção, a cauterização por meio de substâncias cáusticas e/ou ferro em brasa e a excisão cirúrgica

dos ferimentos provocados pelo animal raivoso – para que as pessoas pudessem se salvar. Portanto, caso a pessoa não morresse, sobrevivia com inúmeras cicatrizes. Tais práticas eram usadas até o final do século XIX, quando Pasteur desenvolveu a vacina.

Em dezembro de 1880, o cientista francês Louis Pasteur – cuja obra sempre foi pautada pelo direcionamento da ciência voltada à resolução de problemas – iniciou seus estudos sobre a raiva, contando com vários colaboradores, dentre os quais se destacavam Émile Roux, Charles Chamberland e Louis Thuillier. No ano seguinte (1981), conseguiu isolar o vírus. Estes cientistas realizaram sucessivas passagens do vírus da raiva em Sistema Nervoso Central (SNC) de coelhos e submeteram a medula espinhal desses animais ao dessecamento e à ação da potassa, conseguindo obter um vírus mais “estável”, com virulência e período de incubação constante, que podia ser reproduzido em laboratório, e foi utilizado para a produção da vacina contra a raiva.

Em 1884, descreveram para a Academia de Ciências a atenuação da virulência da amostra após passagens sucessivas, e utilizaram experimentalmente essa vacina em animais e, finalmente, em 1885, em um menino de 9 anos, da Alsácia, de nome Joseph Meister, que apresentou mordidas múltiplas e profundas por cão raivoso. Como seu destino era a morte, optaram por aplicar a vacina. Ainda nesse ano, também foi utilizada no jovem Jean-Baptiste Berger Jupille, imortalizado, pelo escultor Truffot, lutando com o animal raivoso, como “Símbolo da Defesa Contra a Raiva”.

O sucesso obtido com a vacina contra a raiva foi determinante para que Pasteur alertasse sobre a necessidade de criação de uma instituição de pesquisa, que produzisse e aplicasse essa vacina, conseguindo apoio da França e de diversos países para a criação do “Institut Pasteur” de Paris (1888). Em vários países, foram criados institutos de pesquisa que levam o nome desse grande cientista, também com o objetivo de combate à raiva.

No Brasil, o Instituto Pasteur de São Paulo foi fundado em 1903, e teve como seu Diretor, a partir de 1905, o cientista Antonio Carini, médico italiano, que forneceu importantes contribuições aos estudos sobre a transmissão da raiva. Em 1908, durante a epizootia entre bovinos e equinos em Santa Catarina, ao notar mortes nas duas margens do rio Itajaí, e não sendo possível que os cães atravessassem o rio, aventou a hipótese de serem os morcegos hematófagos os transmissores da doença. Essa hipótese somente teve crédito científico, após extensos estudos realizados por pesquisadores alemães, comprovando a teoria de que os morcegos hematófagos podiam transmitir a raiva.

ETIOLOGIA

A doença, que acomete os mamíferos em geral, é causada por um vírus da família *Rhabdoviridae*, gênero *Lyssavirus* e espécie *Rabies virus* (RABV) e, como os vírus pertencentes a esta família, possuem RNA de fita simples, polaridade negativa, linear, não segmentado, da mesma forma que os representantes das outras famílias da Ordem *Mononegavirales* (*Filoviridae*, *Paramyxoviridae*, *Bornaviridae*).

Na família *Rhabdoviridae* existe um grande número de espécies de vírus que infectam animais vertebrados (mamíferos, peixes e répteis), invertebrados e plantas, o que demonstra a grande diversidade destes vírus.

Esta família possui três gêneros que infectam mamíferos:

Vesiculovirus: vírus da estomatite vesicular e vírus a ele relacionados;

Lyssavirus: vírus da raiva e aparentados ao vírus da raiva;

Ephemerovirus: vírus da febre efêmera dos bovinos.

Além destes três gêneros, há outros três: *Novirhabdovirus* (que infectam peixes) e *Cytorhabdovirus* e *Nucleorhabdovirus* (que infectam plantas e invertebrados).

O estudo do vírus da raiva, que até a década de 1970 era considerado uma unidade antigênica, teve grande avanços a partir da década de 80, com a utilização de anticorpos monoclonais.

O gênero *Lyssavirus* possui, atualmente, sete espécies distintas. O *Rabies virus* (RABV), que é o vírus clássico da raiva que causa infecção em mamíferos terrestres, morcegos hematófagos e morcegos não-hematófagos das Américas e pertence ao genótipo 1. O *Lagos bat virus* (LBV), ou genótipo 2, que é o vírus isolado, pela primeira vez, de morcego frugívoro da região do Lagos (Nigéria), em 1956. O *Mokola virus* (MOKV), ou genótipo 3, que foi isolado de mussaranhos (*Crocidura* sp) e de humanos, também da Nigéria, assim como de felinos do Zimbábue e Etiópia. O *Duvenhage virus* (DUVV), ou genótipo 4, foi isolado de humano e posteriormente de morcegos insetívoros da África do Sul e Zimbábue.

A partir da década de 80, verificou-se que estes vírus (genótipos 3, 4 e 5) – denominados vírus relacionados ou aparentados ao vírus da raiva – pareciam estar mais difundidos, geograficamente, do que se supôs inicialmente. Nesta época foram isoladas várias cepas de vírus no continente europeu, com características similares aos vírus relacionados. Maiores estudos realizados, posteriormente, permitiram a classificação de mais dois genótipos: o *European bat lyssavirus 1* (EBLV1), que agrupou os isolamentos de morcegos do gênero *Eptesicus*, e o *European bat lyssavirus 2* (EBLV2), que agrupou os isolamentos de morcegos do gênero *Myotis*.

Na década de 90, foi isolada na Austrália uma nova cepa, de morcegos frugívoros conhecidos como raposas voadoras (*Pteropus alecto*), denominada “*Australian bat lyssavirus*” (ABLV), classificada como genótipo 7.

Mais recentemente foram isolados de morcegos insetívoros outros quatro lyssavírus divergentes: *Aravan virus* (ARAV), a partir de morcego *Myotis blythi*, do Kirguistão (Ásia Central); *Khujand virus* (KHUV), de morcego *Myotis mystacinus*, do Tadjiquistão (Ásia Central); *Irkut virus* (IRKV), de morcego *Murina leucogaster* de Irkutsk (Rússia) e *West caucasian bat virus* (WCBV), de morcego *Miniopterus schreibersi*, da região das Montanhas do Cáucaso.

O gênero *Lyssavirus*, cujo nome vem do grego Lyssa = raiva, foi inicialmente classificado em quatro sorotipos (1 a 4), de acordo com suas características antigênicas, identificados através de estudos de reações cruzadas com soros e anticorpos monoclonais: *Rabies virus*, *Lagos bat virus*, *Mokola virus* e *Duvenhage virus*, respectivamente.

Com a caracterização genética dos genes N, P e G, foram classificados os 7 genótipos acima mencionados e, mais recentemente, estes genótipos foram divididos em dois filogrupos. O filogrupo I, que inclui os genótipos 1, 4, 5, 6 e 7 e o filogrupo II, que inclui os genótipos 2 e 3. Os isolados mais recentes, da Ásia Central e da Rússia, ainda não classificados em genótipos, também foram agrupados em filogrupos. O *Aravan virus*, o *Khujand virus* e o *Irkut virus* estão mais relacionados ao filogrupo I e o *West Caucasian bat virus* ao filogrupo II.

Quadro 1 – Classificação Taxonômica do Gênero *Lyssavirus* segundo características sorológicas e filogenéticas

Filogrupo	Genótipo Sorotipo	Espécie/ Espécie Tentativa	Abreviatura (ICTV)	Origem Geográfica	Potencial Vetor
I	1 – 1	<i>Rabies Virus</i>	RABV	Mundo (exceto algumas ilhas)	Carnívoros (mundo) Morcegos (Américas)
I	4 – 4	<i>Duvenhage Virus</i>	DUVV	África do Sul	Morcegos Insetívoros
I	5 – ?	<i>European bat Lyssavirus type 1</i>	EBLV1	Europa	Morcegos Insetívoros <i>Eptesicus sp</i>
I	6 – ?	<i>European bat Lyssavirus type 2</i>	EBLV2	Europa	Morcegos Insetívoros <i>Myotis sp</i>
I	7 – ?	<i>Australian bat Lyssavirus</i>	ABLV	Austrália	Morcegos Frugívoros Morcegos Insetívoros <i>Pteropus sp /</i> Microchiroptera
II	2 – 2	<i>Lagos bat Lyssavirus</i>	LBV	África	Morcegos Frugívoros Megachiroptera
II	3 – 3	<i>Mokola Virus</i>	MOKV	África	Desconhecido
I	? – ?	<i>Aravan Virus</i>	ARAV	Ásia Central	Morcegos Insetívoros <i>Myotis blythi</i>
I	? – ?	<i>Khujand Virus</i>	KHUV	Ásia Central	Morcegos Insetívoros <i>Myotis mystacinus</i>
I	? – ?	<i>Irkut Virus</i>	IRKV	Leste da Sibéria	Morcegos Insetívoros <i>Murina leucogaster</i>
II	? – ?	<i>West Caucasian bat Virus</i>	WEBV	Região do Cáucaso	Morcegos Insetívoros <i>Miniopterus schreibersi</i>

Fonte: Noël Tordo, 2006

Propriedades biológicas, tais como patogenicidade, indução de apoptose e reconhecimento de receptores celulares diferem entre os representantes dos dois filogrupos. Os *Lyssavirus* do filogrupo I são mais patogênicos para camundongos inoculados vias Intra Cerebral (IC) e Intra Muscular (IM) do que os *Lyssavirus* do filogrupo II. A apoptose é mais induzida com *Lyssavirus* do filogrupo II e mutantes não patogênicas do filogrupo I.

Nos morcegos, únicos mamíferos com capacidade de voar, denominados cientificamente como quirópteros (quiro = mão e ptero = asa, pois tem a mão adaptada em asa), já foram encontrados em seis dos sete genótipos atualmente classificados, com exceção do *Mokola virus*. Recentemente, no continente africano foram isolados, após muitos anos, os genótipos 2, 3 e 4, em diferentes espécies animais e em humanos. Os lissavírus dos quirópteros são, evolutivamente, mais antigos que os lissavírus dos carnívoros.

No que diz respeito à morfologia, o vírus da raiva apresenta a forma de um projétil, com uma das extremidades plana e a outra arredondada. Seu comprimento médio é 180nm e o diâmetro médio é 75nm. As espículas do envelope, glicoproteína, possuem 9 nm. Na sua constituição química, a partícula viral completa possui de 2 a 3% de ácido ribonucleico (RNA), 67% de proteínas, 26% de lipídeos e 3% de carboidratos.

O vírus da raiva é sensível aos solventes de lipídeos (sabão, éter, clorofórmio e acetona), etanol a 45-70%, preparados iodados e compostos de amônia quaternária. Outras relevantes propriedades são: a resistência à dessecação, assim como a congelamentos e

descongelamentos sucessivos, relativa estabilidade a um pH entre 5-10 e a sensibilidade às temperaturas de pasteurização e à luz ultravioleta.

É inativado a 60 °C em 35 segundos; a 4 °C, se mantém infectivo por dias; a -70 °C ou liofilizado (4 °C), se mantém durante anos.

A adsorção vírus-célula é feita pela glicoproteína, em uma ligação específica (receptor celular – anti-receptor viral) e o vírus penetra nas células por um processo de endocitose. Uma vez dentro das células, o ribonucleocapsídeo é liberado no citoplasma, onde o RNA negativo se replica, dando origem ao RNA mensageiro (ciclo de transcrição primária), que codifica as 5 proteínas e novos genomas, que são encapsidados e, ao nível das membranas celulares, são liberados por brotamento.

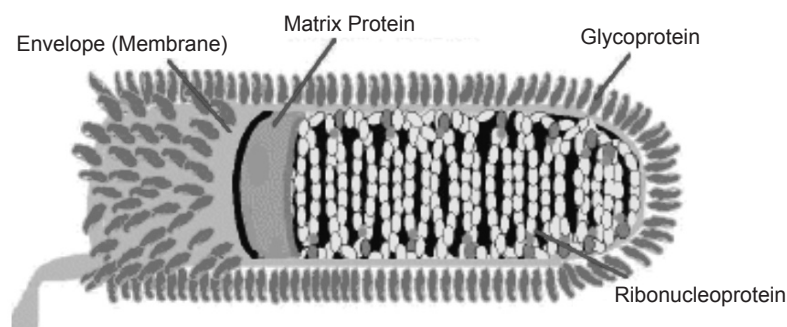
O vírus da raiva, e seus aparentados, possuem no seu RNA aproximadamente 11.932 nucleotídeos e $PM = 4,6 \times 10^6$ KDa, e podem ser divididos em duas partes: o ribonucleocapsídeo e o envelope. O ribonucleocapsídeo possui o RNA e três proteínas: a nucleoproteína (N), que está associada ao RNA viral; a proteína L, que é um RNA – polimerase – RNA dependente (responsável pela transcrição e replicação do RNA viral) e a proteína P (NS ou M1), que é uma fosfoproteína. O envelope é constituído por duas proteínas: a glicoproteína (G) e a proteína matrix (M ou M2).

A proteína mais estudada é a glicoproteína (G), responsável pela indução de anticorpos neutralizantes, especialmente pela sua porção externa – ectomínio; pela estimulação das células T; pela adsorção do vírus à célula e pela fusão do envelope viral à membrana citoplasmática. A resposta imune específica ao vírus da raiva possui dois componentes: a mediada por anticorpos e a mediada por células. Além da glicoproteína (G) ser imunodominante, a nucleoproteína (N) tem importante papel na resposta imune, visto que, através de uma interação, age na resposta imune celular.

Ressalta-se que uma boa relação N/G, na suspensão antigênica destinada às vacinas, é o ideal para a obtenção de uma vacina anti-rábica eficiente.

A nucleoproteína é a mais conservada entre as proteínas dos lyssavírus em termos de similaridade de sequência de aminoácidos dentro dos genótipos e, por estar associada ao RNA viral, tem a função de protegê-lo das ribonucleases. Desempenha outras atividades fundamentais como a regulação da transcrição do RNA, participa da encapsidação de novos RNA sintetizados e do transporte intraneural, via axoplasma.

A fosfoproteína (proteína P) interage com a nucleoproteína no processo de encapsidação e está, também, envolvida no transporte axonal dos vírus.



Fonte: www.cdc.gov/rabies

Figura 1 – Esquema do vírus da raiva

A proteína matrix (M), que está entre o ribonucleocapsídeo e o envelope, é muito importante no brotamento viral e na fase de maturação.

A polimerase (proteína L) – RNA dependente – tem múltiplas atividades enzimáticas: na síntese do RNA, na metilação, na fosforilação, e juntamente com as proteínas P e N transcrevem o genoma viral.

VARIANTES E CEPAS DO VÍRUS DA RAIVA

É importante, também, distinguir entre os vírus rábicos clássicos: o vírus de “rua” e o vírus “fixo” (CVS, PV, PM etc.). A denominação vírus de “rua” utiliza-se para cepas isoladas de animais infectados em ciclos de transmissão natural da doença. Estas cepas caracterizam-se por um período de incubação variável, às vezes bastante prolongado, ao contrário das cepas denominadas “vírus fixo”, que apresentam um período de incubação curto, geralmente de 4 a 7 dias, utilizadas na produção de vacinas e como vírus padrão para testes laboratoriais.

Em relação às cepas vacinais, pode-se destacar que aquelas atualmente utilizadas na produção são originárias de passagens do Vírus Pasteur (PV), isolado em 1882 de um bovino raivoso.

Merece especial atenção, para a produção e controle de vacinas, a cepa CVS (*Challenge Virus Standard*); a Pitman-Moore (PM), as Flury LEP (*Low Egg Passage* – baixa passagem) e HEP (*High Egg Passage* – alta passagem); Kelev; SAD; DR-19.

O vírus da raiva, embora apresente certa estabilidade, com o advento das técnicas de biologia molecular, está demonstrada a existência de variantes antigênicas e genéticas, de acordo com os distintos hospedeiros naturais.

Com a utilização dos anticorpos monoclonais, a partir de 1980, e a identificação de variantes antigênicas, evidenciaram a variabilidade do vírus da raiva entre as espécies de hospedeiros terrestres e aéreos.

O painel estabelecido pelo CDC, para estudos de isolados do vírus da raiva das Américas, em um trabalho conjunto com a Organização Panamericana de Saúde, permitiu um grande avanço no conhecimento do vírus rábico. O painel do CDC, constituído de 8 anticorpos monoclonais, define 12 perfis antigênicos, 5 dos quais já identificados no Brasil, 2 em cães e 3 em morcegos (*Desmodus rotundus* – morcego hematófago – *Tadarida brasiliensis* e *Lasiurus* spp – morcegos insetívoros). Há ainda duas outras, que circulam em nosso país, que têm como reservatórios o *Cerdocyon thous* (cachorro do mato) e o *Callithrix jacchus* (sagüi-do-tufo-branco), que não são compatíveis com as anteriormente definidas pelo painel, porém possuem um perfil antigênico constante.

A maior variabilidade de isolados do vírus da raiva, no entanto, vem sendo identificada em morcegos insetívoros, em uma grande variedade de espécies. Este fato exigiu a complementação dos estudos antigênicos através de análises genéticas, que vem sendo realizadas em diferentes laboratórios, e que tem comprovado a diversidade dos vírus da raiva isolados no Brasil.

Estes isolados, confirmados como variantes antigênicas, pertencem todos ao Genótipo 1 do gênero *Lyssavirus*, assim como todos os demais isolados no continente americano e Caribe.

Vários outros painéis de monoclonais foram desenvolvidos em diferentes países (França, Canadá, Reino Unido) e têm sido extremamente úteis para os estudos sobre variantes.

CADEIA EPIDEMIOLÓGICA DE TRANSMISSÃO

Os principais reservatórios do vírus da raiva são mamíferos das ordens *Carnivora* e *Chiroptera*.

Tendo em vista a alta capacidade de adaptação do vírus da raiva às diferentes espécies de mamíferos, a doença apresenta ampla distribuição mundial. Atualmente, com finalidade didática, considera-se que a cadeia epidemiológica da raiva está dividida em 4 ciclos, e o ser humano vulnerável e como hospedeiro final em todos os ciclos, com casos descritos no Brasil e em outros países.

Os ciclos são: urbano, rural, silvestre terrestre e aéreo. O entrelaçamento desses ciclos pode ser comprovado pelos estudos laboratoriais, empregando técnicas de biologia molecular (Tipificação antigênica com uso de anticorpos monoclonais, RT-PCR e Tipificação genética).

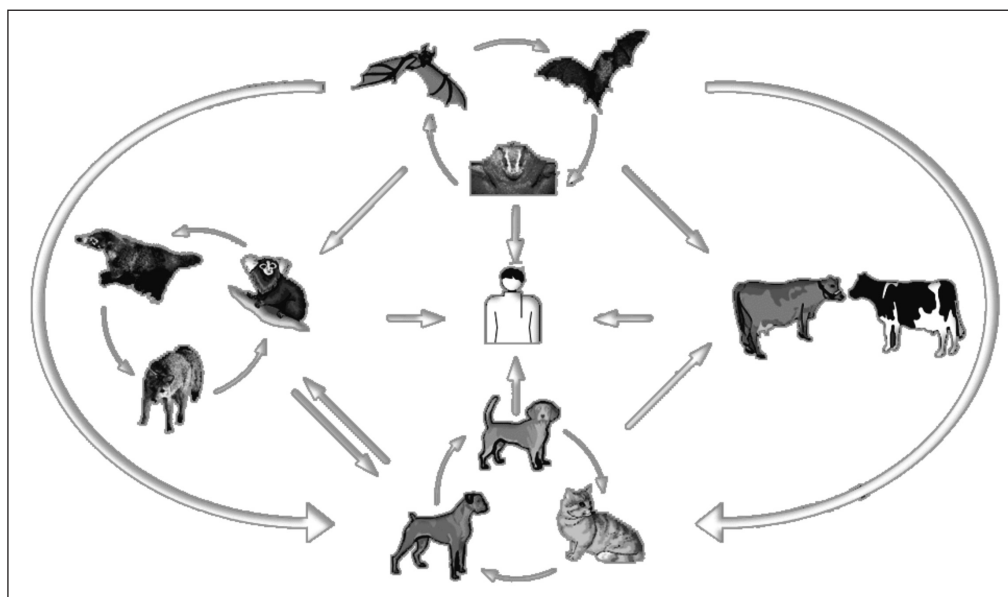


Figura 2 – Cadeia Epidemiológica de Transmissão da Raiva (Ciclos urbano, rural, silvestre aéreo e silvestre terrestre)

- 1) Ciclo urbano** – É o ciclo mais estudado, com a transmissão envolvendo, principalmente, os cães e também os gatos. O hospedeiro natural neste ciclo é o cão doméstico (*Canis canis*). A infecção humana ocorre, em geral, pela estreita relação existente entre os cães e o homem. Usualmente este tipo de infecção é causado pelas variantes caninas do vírus da raiva, desde que a raiva permaneça na população canina sem o efetivo controle através da vacinação sistemática e outras medidas específicas, definidas por Programas Nacionais. É, ainda, nos dias de hoje um sério problema de Saúde Pública, em especial em países da Ásia e África, nos quais é responsável por cerca de 55.000 óbitos humanos por ano, sendo 31.000 na Ásia e

24.000 na África, principalmente em crianças (30 a 50%). A cada 15 minutos, ou menos, uma pessoa morre de raiva e outras 300 são expostas ao seu agente.

O ciclo urbano se faz presente, também, em regiões onde a raiva canina foi controlada, com a ocorrência de casos de raiva em cães e gatos com variantes de morcego. A população felina, face às baixas coberturas vacinais nesta espécie e ao seu instinto predador, passa a ser mais vulnerável a se infectar com o vírus da raiva através de contatos com morcegos de espécies hematófagas ou não hematófagas.

Nas regiões onde a raiva canina está sob controle há, em geral, ações de vigilância epidemiológica, e têm sido detectados casos de cães e gatos com raiva por variantes de morcegos.

Esses animais domésticos de estimação e companhia, uma vez infectados por variantes do vírus da raiva provenientes de morcegos, podem transmitir a doença para humanos. O primeiro caso, no mundo, deste chamado ciclo secundário – morcego-gato-homem – ocorreu em área urbana de um município do interior do Estado de São Paulo, em 2001. Uma mulher foi a óbito por raiva após ser agredida por sua gata raivosa, que havia anteriormente capturado um morcego infectado com o vírus da raiva que, presumivelmente, não era hematófago. O morcego frugívoro era frequente na área, em especial o gênero *Artibeus*, pelo desequilíbrio ecológico ocasionado por construção de uma usina hidroelétrica.

Meses depois, no mesmo ano de 2001, este tipo de transmissão se repetiu na Costa Rica e mais recentemente, 2008, na Colômbia.

Nos Estados Unidos, embora a raiva canina esteja sob controle desde o final da década de 50, são frequentes os casos de raiva felina e canina, anualmente, com transmissão por morcegos, principalmente insetívoros, e outros reservatórios silvestres terrestres.

2) Ciclo rural – Esse ciclo tem como reservatório o morcego hematófago (*Desmodus rotundus*) e caracteriza-se pela transmissão da raiva aos animais domésticos de interesse econômico, que são os do meio rural, conhecidos como herbívoros domésticos como bovídeos (bois e búfalos), eqüídeos (cavalos, mulas e asnos), caprinos, ovinos e suínos, esses últimos onívoros. Além de apresentar forte impacto econômico à agropecuária, este ciclo representa um risco à saúde pública, face à possibilidade de transmissão aos humanos, por manipulação de animais raivosos, sem a vacinação em esquema de pré-exposição principalmente de veterinários e tratadores. A única região do mundo em que existem morcegos que se alimentam de sangue (vampiros) é a América Latina, do México até metade da Argentina, inclusive estreita faixa localizada no Chile. Esses morcegos costumam sugar o sangue, principalmente de bovinos, utilizando estes animais como fonte alimentar, ocasionando em várias regiões epidemia de raiva.

Quando a raiva canina, mais característica dos grandes centros urbanos, atinge o meio rural, os cães raivosos também podem agredir os herbívoros domésticos e transmitir a raiva para os mesmos. No entanto, um herbívoro não transmite a doença a outro, pois não são espécies agressoras.

Em 2006 ocorreu em Minas Gerais um caso de raiva em um veterinário, infectado por manipulação de herbívoros raivosos, sem tratamento profilático pré e pós-exposição.

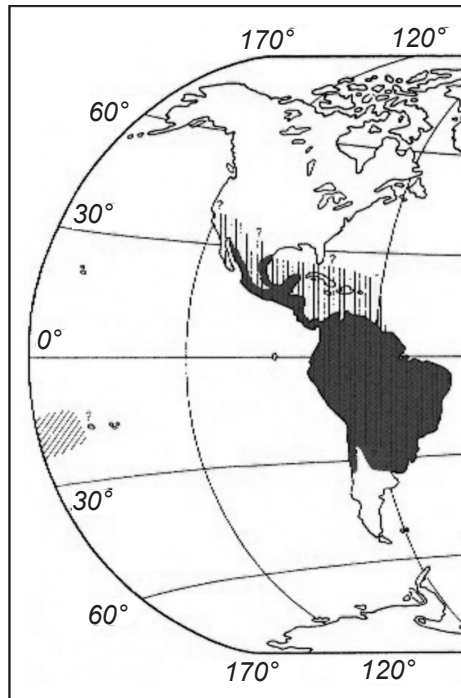


Figura 3 – Distribuição do morcego hematófago (*Desmodus rotundus*)

3) Ciclo aéreo (ciclo silvestre aéreo) – Os morcegos ou quirópteros podem manter o vírus rábico, transmitindo a doença de um a outro, hematófagos ou não, sendo todas as espécies susceptíveis à raiva. Transmitem a doença, apresentam sintomatologia, evoluem para a morte, não se constituindo em “portadores sãos”.

Há, na América Latina, com frequência casos de raiva humana pela agressão dos morcegos hematófagos aos seres humanos, geralmente pela ausência de outras fontes alimentares e alterações ambientais provocadas pela intervenção humana no meio ambiente. Particularmente a região Amazônica, compreendendo o Brasil, Peru, Equador, Colômbia e Venezuela, é de alto risco. Nos últimos 5 anos, foram registrados na região 105 casos de raiva humana transmitida por morcegos hematófagos, na sua maioria crianças.

No Brasil há cerca de 170 espécies de morcegos identificadas. Destas, de 36 já foram isolados vírus da raiva. Em centros urbanos predominantemente são encontrados espécimes do gênero *Artibeus*, *Eptesicus*, *Molossus*, *Myotis*, *Tadarida*, *Nyctinomops*. Como já foi dito, anteriormente, a presença destes animais infectados pela raiva, em áreas urbanas, representam riscos à saúde pública, uma vez que muitos apresentam hábitos sinantrópicos. Há inúmeras variantes do vírus da raiva nas espécies de morcegos insetívoros, sendo sugerido que cada uma delas é reservatório de uma variante espécie-específica.

Nos países onde não há raiva canina, nem morcegos hematófagos, como nos EUA e Canadá, a maioria dos casos de raiva humana tem como transmissores os morcegos insetívoros, frequentemente sem haver histórico de contato ou agressão.

É importante ressaltar que dos 7 genótipos atualmente classificados do gênero *Lyssavirus*, apenas em um deles – *Mokola virus* – não foram relatados isolados em morcegos das diferentes espécies.

4) Ciclo silvestre terrestre – A transmissão da raiva pode ocorrer entre diferentes espécies de animais e por distintas variantes antigênicas e genéticas. Particularmente, entre os carnívoros silvestres há uma ampla gama de variantes, na dependência das características geográficas do país ou da região.

Na África, além dos cães, os chacais têm um papel importante como reservatórios do vírus da raiva; o mesmo acontece na Ásia, que tem ainda as mangostas e raposas vermelhas como reservatórios. A Europa, que efetuou controle da raiva na raposa vermelha (*Vulpes vulpes*), desde a década de 30, através de vacinação oral destes animais, tem hoje o “raccoon-dog” como principal reservatório. Na América do Norte são reservatórios naturais do vírus da raiva o guaxinim (“raccoon”), o gambá americano (“skunk”), as raposas vermelhas e cinzentas, o coiote etc.

Na América Central, principalmente Cuba, a mangosta, importada da Ásia para o combate de roedores, é atualmente o principal reservatório do vírus da raiva.

Na América do Sul, face aos escassos estudos epidemiológicos e laboratoriais não tem sido identificados muitos carnívoros silvestres como reservatórios da raiva.

Merece destaque a raposa cinzenta no norte da Colômbia (*Urocyon cinereoargenteus*) e o cachorro do mato (*Cerdocyon thous*) e guaxinim (*Procyon* spp) no nordeste do Brasil.

O ciclo existente na população de *Cerdocyon thous* é, provavelmente, uma adaptação do vírus de cães domésticos à população de animais silvestres, dado ao sinantropismo destes animais na região.

Há, ainda, no nordeste do Brasil um ciclo particular de raiva, que tem como reservatório um primata chamado sagüi-do-tufo-branco, da espécie *Callithrix jacchus* que tem atuado como reservatório do vírus da raiva e mantém uma variante antigênica e genética bastante distinta das anteriormente isoladas no país. Estes animais, tanto quanto o cachorro do mato, por serem considerados pela população como animais de estimação, permanecem em contato íntimo com o homem, trazendo, por esta razão, maior risco de transmissão.

No período de 1989-2008 foram registrados pelo Ministério da Saúde do Brasil 18 casos de raiva humana transmitidos por *Callithrix jacchus*.

TRANSMISSÃO

A transmissão percutânea é a mais freqüente na infecção pelo vírus da raiva. Outras formas, no entanto, merecem ser mencionadas pela crescente importância que vem representando nos casos humanos de raiva.

- Mordedura, arranhadura e lambedura – A mais comum é pelo depósito da saliva, contendo vírus rábico, em pele ou mucosa. A introdução do vírus ocorre pela mordedura ou pela arranhadura do animal, assim como pela lambedura de pele com ferimento já existente ou de mucosa mesmo íntegra. A lambedura de mucosas (boca, narinas e olhos), por estas serem mais finas e friáveis que a pele, pode propiciar a introdução do vírus da raiva. A arranhadura por unha de gato, que tem o hábito de se lambe, pode ser profunda, introduzindo o vírus. Os receptores do vírus rábico no organismo encontram-se na pele e nas mucosas.

- Via respiratória – Pela inalação de aerossóis, contendo o vírus da raiva, provavelmente pela penetração pela mucosa da oro-faringe ou das vias aéreas superiores. Os casos descritos na literatura científica foram em 2 indivíduos que entraram em cavernas, densamente povoadas por morcegos infectados (milhões de espécimes – EUA) e 2 pessoas que manipularam o vírus da raiva em laboratório, sem que os mesmos tenham recebido vacina contra a raiva em esquema de pré-exposição e não adotaram medidas de biossegurança adequadas, tanto de proteção individual (EPI), quanto coletiva (EPC).
- Zoofilia – Práticas sexuais com animais (bestialismo) pela penetração do vírus pela pele e mucosa da região genital. No Brasil há relato de 2 casos de raiva humana por essa forma de transmissão, um no estado de Espírito Santo de um adolescente que mantinha relações sexuais com cabra, na década de 80, e outro em município do estado de São Paulo em que um adulto jovem do sexo masculino, que se deixava morder e lambe, na região genital, por cães (1997).
- Inter-humana – Quando se desconhece que a primeira pessoa morreu de raiva (caso índice), possivelmente não se faz a suspeita do caso secundário, transmitido pelo anterior. Na literatura científica há descrição de 2 casos na Etiópia: mãe após mordedura, em dedo da mão, do filho que faleceu de raiva; e filho que beijou na boca repetidas vezes sua mãe, quando esta já estava com raiva. Deve ser lembrado, no entanto, que frente a um caso de raiva humana, os comunicantes devem ser avaliados individualmente e ser indicada a Profilaxia da Raiva Humana pós-exposição, quando necessária.
- Transplante de córnea – Foram descritos na literatura científica, 8 casos de raiva, em décadas passadas, em pessoas que receberam córneas de doadores que morreram de raiva, sem que se suspeitasse que o óbito tivesse sido provocado por essa doença. Houve casos de doador envolvido em acidente automobilístico, acreditando-se ser a morte ocasionada por esse motivo e não por um distúrbio comportamental da raiva. Deve-se ressaltar o caso de um paciente que após o transplante de córnea teve um período de incubação longo, pois chegou a receber 2 doses de vacina, haja vista que o primeiro receptor da córnea do mesmo doador faleceu pela doença.

Quadro 2 – Casos de Raiva Humana transmitidos por transplante de córnea

Local	Ano	Idade do paciente	Tempo até o óbito (dias)	Referência
Estados Unidos	1978	37	50	Houff <i>et al.</i> , 1979
França	1979	36	41	Galian <i>et al.</i> , 1980
Tailândia	1981	41	22	Thongcharoen <i>et al.</i> , 1981
Tailândia	1981	25	33	Thongcharoen <i>et al.</i> , 1981
Índia	1987	62	15	Gode and Bhide, 1988
Índia	1988	48	264*	Gode and Bhide, 1988
Irã	1994	40	27	Javadi <i>et al.</i> , 1996
Irã	1994	35	41	Javadi <i>et al.</i> , 1996

Fonte: Alan C. Jackson & William H. Wunner, 2007

* Paciente recebeu duas doses de vacina anti-rábica cerca de um mês após o transplante

- Transplante de órgãos – Esse tipo de transmissão ocorreu pela primeira vez em 2004, nos Estados Unidos da América, em que um mesmo doador (usuário de droga infectado por morcego) transmitiu a doença para 4 pessoas, que receberam o fígado, o rim direito, o rim esquerdo e um segmento da artéria ilíaca. O histórico do caso do doador só foi conhecido após a detecção de 3 pacientes submetidos aos transplantes de fígado e rins, que apresentaram sintomatologia de raiva, verificando-se que os órgãos transplantados eram provenientes de uma mesma pessoa. Depois, outro paciente transplantado apresentou raiva e soube-se que foi utilizado um trecho da artéria ilíaca do doador raivoso. Portanto, a quantidade de vírus existente em um pedaço de artéria foi suficiente para, após replicação viral no SNC, ocasionar o óbito desse quarto caso de raiva por transplante de órgãos de um único doador. Da mesma forma, em 2005, na Alemanha, ocorreram 3 casos de raiva humana em pessoas que receberam órgãos de um mesmo doador que havia se infectado com o vírus rábico pela agressão de um cão, quando viajou para um país da Ásia. As pessoas que receberam as córneas desse doador não tiveram raiva. Frente a estes casos, é necessário que os doadores de órgãos sejam bem avaliados em seu histórico e circunstâncias do óbito para que seus órgãos sejam transplantados para outras pessoas.
- Vias transplacentária e transmamária – Há descrição dessa forma de transmissão vertical em animais, mas no ser humano não há casos cientificamente comprovados. No entanto, se há o desconhecimento do fato da mãe ter falecido de raiva, provavelmente a criança também irá para o óbito, sem ser notificado o caso. No Brasil há 2 casos em que grávidas com raiva, tiveram seus recém-nascidos retirados antes do óbito da mãe e submetidos à Profilaxia da Raiva Humana (Estado de São Paulo – década de 60 e Pernambuco – década de 90), sobrevivendo ambas as crianças. Já no início deste século, no Paraguai, uma criança que era amamentada com leite materno de mãe que morreu de raiva, também recebeu esquema de vacina e soro anti-rábicos e não desenvolveu a doença. Por isso, nos casos de grávidas e puérperas com raiva, suas crianças devem receber esquemas com todas as doses de vacina contra a raiva (elaborada em cultivo celular) e o soro anti-rábico de origem humana (HRIG), preferencialmente.
- Ingestão de carne, leite e outros derivados – Teoricamente a transmissão é difícil, pois há a necessidade de uma alta carga viral e/ou ferimento em oro faringe. Isto porque o suco gástrico, com suas enzimas, por sua natureza ácida, inativa o vírus da raiva. No entanto, em caso de dúvida sobre a possibilidade de ter ocorrido transmissão da doença, dever-se-á proceder à profilaxia pós-exposição de raiva humana.
- Manipulação de carcaças e/ou ingestão de carne – recentemente, em Hanoi/Vietnam (2009) foram registrados dois casos de raiva humana por manipulação de carcaças de cão e gato. Dado o hábito de ingestão de carne de cães e gatos, naquele país, um dos pacientes manipulou a carcaça de um cão que havia sido atropelado e outro a carcaça de um gato que apresentou a doença durante 4 dias e posteriormente foi a óbito. A investigação epidemiológica chegou a estas conclusões após verificarem estes casos de raiva humana furiosa sem relato de mordedura ou outro contato.

PATOGENIA E RESPOSTA IMUNE ANTI-RÁBICA

A patogenia da raiva é semelhante em todas as espécies de mamíferos. O vírus se replica no local da inoculação, inicialmente nas células musculares ou nas células do tecido sub-epitelial, até que atinja concentração suficiente para alcançar terminações nervosas, sendo este período de replicação extra neural responsável pelo período de incubação relativamente longo da raiva, quando comparado com outras infecções virais. O vírus permanece latente no ponto de inoculação, replicando-se nas fibras musculares ou nas células dermais (no caso de algumas variantes de morcegos). O período de incubação longo favorece a manutenção da doença de forma enzoótica.

Os vírus fixos, no entanto, não necessitam desta intensa replicação nas células musculares e atingem, mais rapidamente, os nervos periféricos.

Nas junções neuromusculares o vírus rábico, através da glicoproteína, se liga especificamente ao receptor nicotínico da acetilcolina. Após esta fase, os vírus atingem os nervos periféricos, seguindo um trajeto centrípeto, em direção ao sistema nervoso central.

Atualmente, são relacionadas três proteínas celulares distintas para a ligação dos lissavírus: o receptor nicotínico da acetilcolina (nAChR), a molécula de adesão da célula neuronal (NCAM) e o neuro receptor p75 (p75NTR). O vírus da raiva é capaz de se ligar ao p75NTR de células de mamíferos, mas não ao de células de aves.

No caso da variante isolada de morcegos insetívoros *Lasiyonicteris noctivagans*, sabe-se que possui boa replicação nas células da derme, fato este que garante o sucesso desta variante, uma vez que a mordedura ocasionada por esta espécie de morcego é superficial.

A propagação do vírus é passiva, seguindo o fluxo axoplasmático retrógrado e o transporte é célula a célula, através das junções sinápticas. Estima-se que o genoma viral tenha um deslocamento de até 100 mm por dia, na dependência da concentração de vírus e da cepa viral, até chegar ao sistema nervoso central (SNC).

A distribuição do vírus rábico não é homogênea no SNC e, por esta razão, a porção de eleição para encaminhamento ao laboratório de diagnóstico varia de espécie para espécie. As regiões mais habitualmente atingidas são: hipocampo, tronco cerebral, medula e células de Purkinje no cerebelo; muitas vezes, os sintomas estão associados com a localização anatômica no cérebro.

A partir da intensa replicação no SNC, o vírus da raiva segue em direção centrífuga, disseminando-se através do sistema nervoso periférico e autônomo para diferentes órgãos (pulmões, coração, rins, bexiga, útero, testículos, folículo piloso etc.) e glândulas salivares, sendo eliminado pela saliva. Esta disseminação faz com que o vírus atinja, também, terminações nervosas sensoriais do tecido cutâneo da cabeça e pescoço, onde se pode demonstrar a presença de antígeno viral. Por esta razão, utiliza-se a biópsia de tecido desta região como método de diagnóstico, através da técnica de imunofluorescência direta ou RT-PCR. O vírus rábico pode localizar-se também na retina e no epitélio da córnea. Tanto o folículo piloso da região da nuca, como a impressão da córnea pode ser utilizada para diagnóstico “in vivo” da raiva humana.

A viremia tem sido documentada em modelos experimentais, sendo fugaz e temporária, mas não há evidências de que tenha importância significativa durante o processo de disseminação viral.

As lesões histopatológicas são as inclusões intracitoplasmáticas de Negri, que são patognomônicas para a raiva. A sua ausência, porém, não invalida o diagnóstico da raiva, tendo em vista que nos episódios de evolução rápida, com período de incubação curto e óbito precoce, pode não haver tempo suficiente para o aparecimento destas inclusões. Outra lesão observada é a formação de vacúolos, dando ao sistema nervoso o aspecto espongiforme.

A via nasal e particularmente as células neuroepiteliais olfativas podem ser uma via alternativa de penetração viral, sendo que este tipo de exposição pode resultar em uma infecção com baixa eficiência.

O período de incubação (período que vai do momento em que o agente infeccioso penetra no organismo até o aparecimento da sintomatologia) da raiva é extremamente variável e depende, fundamentalmente, da concentração do inóculo viral, da distância entre o local do ferimento e o cérebro e está relacionado com a extensão, a gravidade e o tamanho da ferida causada pelo animal agressor.

O período de transmissibilidade é o período em que existe a possibilidade de transmissão do agente infeccioso de um organismo a outro. Varia de espécie a espécie, mas, em todos os animais, inclusive nos seres humanos, precede o aparecimento da sintomatologia e perdura durante o quadro clínico, até a morte. Este período foi bastante estudado em cães e gatos, sendo, na grande maioria das vezes, de cerca de 2 a 4 dias antes do surgimento dos sintomas no animal, até sua morte, que ocorre geralmente 5 dias após. Estes estudos permitiram que se fixasse o período de observação de cães e gatos agressores em dez dias, com a finalidade de profilaxia da raiva humana, em áreas de raiva controlada.

Ao contrário de muitos vírus que causam infecção aguda, o vírus da raiva ultrapassa as defesas imunes do hospedeiro por um longo período, devido ao seu extremo neurotropismo.

Ao penetrar nos neurônios, o vírus da raiva torna-se protegido, pela bainha que envolve o nervo, da ação dos anticorpos, das células do sistema imune e da ação dos interferons, responsáveis pela resposta imune inespecífica. Por isso, durante a propagação passiva do vírus rábico pelos nervos não há produção de anticorpos anti-rábicos que possa bloquear seu caminhar rumo ao SNC. Os interferons, proteínas de baixo peso molecular, podem atuar inibindo diretamente a replicação viral e, assim, a sua disseminação, ou induzindo as reações das células imunes, e são extremamente importantes no início da infecção. O vírus da raiva é capaz de induzir a produção de interferons antes de sua migração para o sistema nervoso central.

As células apresentadoras de antígeno (macrófagos, células dendríticas, células de Langherans etc.), quando entram em contato com o vírus da raiva, os fagocitam e os processam para apresentação às células imunes. Esta apresentação é fundamental para a ativação dos linfócitos T auxiliares, que vão produzir diferentes citocinas; estas ativam diferentes células implicadas na eliminação direta do vírus ou de células infectadas, e auxiliam na produção de anticorpos pelos linfócitos B.

A estimulação dos linfócitos B para a produção de anticorpos, na infecção natural, só se dá após o aparecimento dos sintomas clínicos. A possibilidade de neutralização da capacidade infecciosa viral só se dá, portanto, após a invasão do sistema nervoso central e, neste momento, a doença adquiriu uma forma irreversível. O título de anticorpos

neutralizantes permanece baixo até a fase terminal da doença e atinge seu pico próximo da morte.

A atividade principal dos anticorpos é o de bloquear o vírus extracelular, antes que ele encontre o receptor das células musculares, impedindo a sua propagação no local de infecção e sua progressão para o sistema nervoso central

A resposta imune celular é, talvez, o mecanismo mais importante da resposta imune ao vírus da raiva. Os linfócitos T participam da proteção de diferentes maneiras: estimulando, através dos linfócitos T auxiliares, as células B a produzirem anticorpos; como efetoras de imunidade, na forma de células T citotóxicas, lisando células infectadas; induzindo a síntese de substâncias mediadoras da estimulação de diferentes células; e como células de memória imunológica.

No fenômeno de apoptose (mecanismo do hospedeiro para limitar a disseminação viral) a célula se encolhe, destaca-se das outras, não havendo alterações evidentes no citoplasma, mas sim no núcleo, com aglomeração de cromatina e clivagem do DNA. Se a célula não morrer, acaba se fragmentando e então o material é fagocitado, não se observando sinais de inflamação. Este fenômeno tem um papel importante na patogenicidade e é mais induzido pelos *Lyssavirus* do Filogrupos II e mutantes não patogênicos do Filogrupos I. Os *Lyssavirus* do Filogrupos I são mais patogênicos para camundongos inoculados pelas vias intracerebral e intramuscular do que os *Lyssavirus* do Filogrupos II.

Um aspecto interessante em relação à infecção pelo vírus da raiva, diferentemente do que ocorre com a maioria das encefalites, é o fato de não haver uma grande reação inflamatória, com destruição de tecidos. No caso da raiva há poucas alterações neuropatológicas, fato contraditório com a intensidade dos sintomas e letalidade apresentada pela infecção. A doença ocorre por causa da disfunção neuronal e não pela morte celular. A disfunção neuronal é causada pelas anormalidades na neurotransmissão envolvendo, principalmente o GABA (ácido gama aminobutírico).

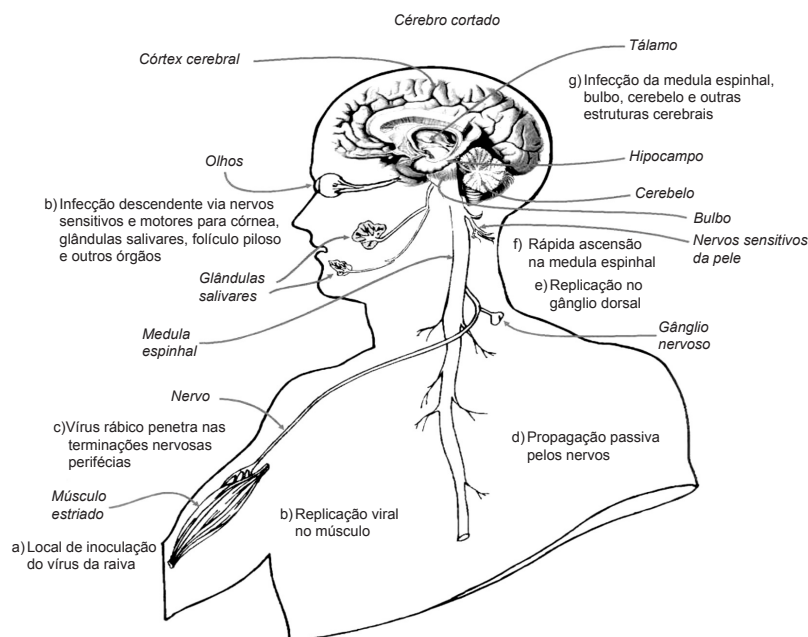


Figura 4 – Fisiopatogenia da raiva humana

É importante o conhecimento da fisiopatologia e das características do vírus, para a compreensão dos procedimentos, desde lavar o local com água e sabão ou detergente, o uso de produtos iodados, a infiltração de soro anti-rábico (imunoglobulina anti-rábica equina ou humana) no local, a aplicação da vacina para a formação de anticorpos anti-rábicos neutralizantes etc.

PERÍODO DE INCUBAÇÃO

Esse período de incubação no homem tem sido bastante variável, ocasionalmente de poucos dias (4 dias) até 6 anos, mas em geral costuma ser de 2 a 8 semanas (20 a 90 dias). Ocorreram 3 casos de período de incubação mais longos, provenientes do Laos, das Filipinas e do México, com 11 meses, 4 e 6 anos respectivamente, em imigrantes nos EUA, informações que tiveram por base o serviço de imigração.

Porém os casos de períodos de incubação longos talvez sejam citados pela impossibilidade de determinação, ou reconhecimento, de outra exposição, principalmente em áreas endêmicas.

Para cada espécie animal o período de incubação é diferente, mas em geral varia de 15 dias a 4 meses, exceto para os morcegos que costuma ser maior, daí a crença de serem “portadores sãos”.

Quadro 3 – Média dos Períodos de Incubação para algumas espécies

Espécie	Período de Incubação
Humana	2-8 semanas
Canina	40-120 dias
Herbívoros	25 dias – 3 meses
Quirópteros	Muito prolongado

Em virtude do período de incubação ser bastante variável é que a Profilaxia da Raiva Humana pós-exposição, quando indicada, deve ser iniciada de imediato, mesmo se a procura for tardia (até um ano).

PERÍODO DE TRANSMISSIBILIDADE

A presença do vírus rábico na saliva, embora seja intermitente, é importante na transmissão, e isto pode ocorrer antes de o animal apresentar sintomas da raiva ou os mesmos estão se iniciando, podendo o dono ou o responsável pelo animal não notar as alterações de comportamento do animal.

Em cães este período é, na maioria das vezes, 2 a 5 dias antes do aparecimento dos sintomas, até a morte, devendo ser reforçado que a pessoa pode se infectar com órgãos, vísceras e secreções, mesmo que o animal já esteja morto. O óbito do animal, em geral, ocorre em cerca de 5 dias após o início da sintomatologia, podendo ser aumentado na dependência da assistência veterinária ao animal. O período de transmissibilidade da raiva em cães e gatos é importante na conduta frente a um agravo por esses animais.

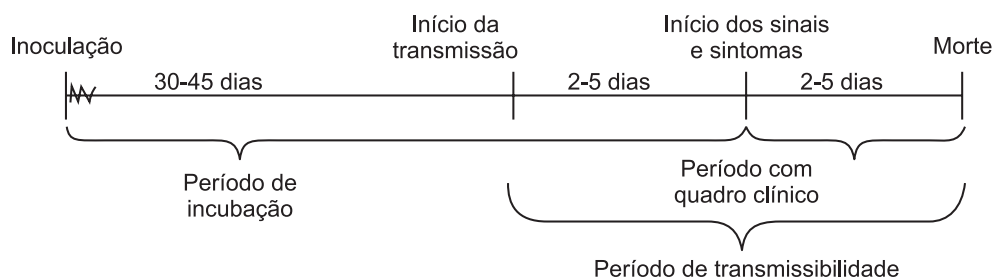


Figura 5 – Períodos de incubação, transmissibilidade e de quadro clínico – cães e gatos

A preocupação atual é a inexistência de estudos sobre o período de transmissibilidade da raiva em cães e gatos com diferentes variantes do vírus da raiva, pois tais pesquisas são evitadas pela questão ética na utilização de animais.

As normas internacionais da Organização Mundial da Saúde (OMS) e da Organização Panamericana de Saúde (OPAS) continuam recomendando a observação de 10 dias em cães e gatos, pois o período é para detecção de alterações de hábitos e comportamento do animal, não para a morte do mesmo.

A Oficina Internacional de Epizootias (OIE), ou Organização de Saúde Animal, refere o período de observação, em cães e gatos, como de 15 dias.

QUADRO CLÍNICO DA RAIVA HUMANA

É composto por várias fases: a) prodrômica, b) neurológica aguda, c) coma e d) morte.

A raiva ocorre em 32 a 61% das pessoas expostas ao vírus, que não receberam o tratamento profilático, pois depende da espécie agressora, da gravidade da exposição, do local da lesão, da carga viral, além da presença de roupa, da espessura do tecido, da lavagem dos ferimentos com água e sabão etc.

	Exposição	Sintomas inespecíficos	Sinais neurológicos	Coma	Morte
Estágio clínico	Período de incubação	Fase prodrômica	Fase neurológica aguda	Coma	
Duração usual	20 a 90 dias em geral. Média 25 a 45 dias.	2 a 10 dias. Depende da assistência médica, medicamentosa e/ou hospitalar ao paciente.	2 a 7 dias ou mais. Depende da assistência, medicamentosa e/ou hospitalar ao paciente.	0 a 14 dias ou +. Depende da assistência ao paciente.	

Figura 6 – Períodos e manifestações clínicas em casos de raiva humana

Encontram-se abaixo as principais manifestações clínicas em pacientes com raiva, ressaltando que nem todas as manifestações clínicas estão presentes em cada caso.

- Fase Prodrômica – Duração 2 a 10 dias – Sintomas inespecíficos:

Optou-se, para fins didáticos, em classificar, em grupos, tais sinais e sintomas.

Gerais – Febre moderada, cefaléia (dor de cabeça difusa), tontura, sensação de mal estar geral, com dores vagas e/ou generalizadas pelo corpo. Alguns casos apresentam linfadenopatia por vezes dolorosas à palpação.

Alterações locais de sensibilidade – Prurido e/ou parestesia assimétrica (coceira com formigamento ou sensação de arrepio e queimação local), que em geral se inicia ao redor do local da agressão. Essa parestesia evolui para paresia e posteriormente para paralisia flácida.

Relacionados com a orofaringe, garganta e deglutição – Dor na orofaringe ou dor de garganta, disfagia e/ou odinofagia (dificuldade ou dor ao deglutir), sialorréia, tosse seca, rouquidão e pigarro. Pela dor e dificuldade de deglutir o paciente torna-se ansioso e com sede, iniciando-se o quadro de desidratação, no entanto recusa-se a ingerir líquidos, não consegue engolir sua própria saliva, que fica “sobrando” na boca, “babando” bastante e, assim, desidratando-se ainda mais.

Gastroentéricos – Anorexia, náuseas, vômitos, dor abdominal (vaga e difusa), constipação intestinal, diarreia e/ou disenteria ou fezes sanguinolentas, hemorragia digestiva.

Alterações relacionadas ao SNC – Os períodos de desorientação podem se iniciar nessa fase, acompanhadas de uma diminuição auditiva ou surdez, diplopia (visão dupla), visão turva e estrabismo. É possível surgir retenção e incontinência urinária, assim como priapismo acompanhado ou não de aumento da libido ou do apetite sexual.

Observação: Muitos desses sinais e sintomas podem perdurar durante a fase neurológica aguda da doença.

- Fase Neurológica Aguda – Duração de 2 a 7 dias – Sinais neurológicos:

Essa duração pode se apresentar mais dilatado pela assistência hospitalar (terapia intensiva, médicos, enfermagem, medicamentos etc.) à qual o paciente for submetido.

Nesta fase as alterações provocadas pela proliferação do vírus da raiva nas estruturas do SNC se intensificam, causando ansiedade, nervosismo, insônia, apreensão, agitação, agressividade e depressão, alterações do comportamento, exacerbação das características próprias da personalidade. Muitas vezes as pessoas agressivas tornam-se mais irritadiças e as tímidas ficam mais deprimidas.

Manifestação de “fobias”, como hidrofobia, aerofobia e fotofobia, pois os estímulos, após provocarem “convulsões”, fazem com que o paciente tenha aversão frente à visão de um copo com água ou ao ruído de torneira aberta ou de chuveiro, também à corrente de ar ao se abrir uma porta e à luz, mesmo não muito intensa.

Pode ocorrer também hiperventilação, hipersensibilização, hipóxia, afasia, incoordenação e rigidez na nuca.

O quadro vai se agravando com hiperacusia, hiperosmia (sons e odores parecem exacerbados), espasmos faríngeos, confusão, delírio, alucinações, evidente presença de hiperatividade e espasmos ou convulsões locais ou generalizadas, que são desencadeados por estímulos. Os espasmos são involuntários e podem atingir a musculatura respiratória.

Da parestesia há uma evolução para paresia (dormência ou fraqueza ou cansaço em membro, pela perda incompleta do tonus muscular, iniciada no local da agressão) e depois para a paralisia (perda ou incapacidade da função muscular e da sensibilidade).

A doença segue com intensa agitação psicomotora, crises convulsivas alternadas com torpor.

As demais manifestações citadas na fase anterior podem permanecer e se intensificar como as relacionadas ao aparelho genito-urinário, com retenção ou incontinência urinária e priapismo, ejaculação espontânea, assim como bexiga neurogênica, facilitando infecções do trato urinário (bexiga e rins).

Podem ocorrer alterações gastrointestinais com dores vagas no abdômen, distensão abdominal, úlceras esofágicas, hematemese, enterorragia, íleo paralítico e pancreatite. Há relatos de casos de raiva em que o paciente foi submetido à laparotomia exploratória.

A temperatura pode se elevar a mais de 40 °C, acompanhada de sudorese, com quadro final dramático, com alternância de intensa agitação com momentos de aparente calma.

Continuam a ocorrer muitos espasmos, miofasciculações, podendo apresentar mioedema à percussão (elevação do músculo, principalmente no abdômen, após piparote), o paciente babando muito, olhar vago e lacrimejante, aumentado cada vez mais a desidratação.

Todos os sinais e sintomas vão se recrudescendo no desenrolar do curso normal da doença, por isso, o paciente deve ser sedado, mantido hidratado, longe de ruídos, sons e luminosidade, preferencialmente com cuidados de terapia intensiva.

Caso necessite de remoção, deve ser realizada com todos os cuidados e com o paciente devidamente sedado.

- Coma – Duração – pode ser bastante dilatada, com coma induzido.

O torpor vai aumentando, o paciente entra em coma, podendo ocorrer hipoventilação, apnéia, pneumotórax, infecções secundárias, hipotensão arterial, arritmia cardíaca, sobrevivendo insuficiência respiratória.

- Óbito

Por fim parada cardíaca e morte cerebral.

No curso normal da doença ocorre em cerca de 5 a 7 dias, do início do quadro clínico. Em virtude do manejo do paciente com medicamentos e terapia intensiva, foi possível se prolongar a sobrevida até 133 dias.

TRATAMENTO DA RAIVA HUMANA

Os casos de recuperação, mais antigos, carecem de comprovação científica.

Antes de 2004, eram considerados 5 casos de cura de raiva em que os pacientes sobreviveram, após imunoprofilaxia.

Em outubro de 2004, uma adolescente de 15 anos de Wisconsin nos EUA, infectada por manipulação de morcego insetívoro, teve a doença diagnosticada pelo título de

Quadro 4 – Casos Humanos de Raiva com Recuperação

Localiza-ção	Ano	Idade do paciente	Transmissão	Imunização	Resultado	Referências
EUA	1970	6	Mordedura de morcego	Vacina de embrião de pato	Recuperação completa	Baer <i>et al.</i> 1982
Argentina	1972	45	Mordedura de cão	Vacina de cérebro de rato	Algumas sequelas	Porras <i>et al.</i> 1976
EUA	1977	32	Laboratório	Vacinação pré-exposição	Sequelas	Tillotson <i>et al.</i> 1977
México	1992	9	Mordedura de cão	Vacinação pós-exposição	Sequelas severas	Alvarez <i>et al.</i> 1994
Índia	2000	6	Mordedura de cão	Vacinação pós-exposição	Sequelas severas	Madhusudana <i>et al.</i> 2002

Fonte: Alan C. Jackson & William H. Wunner, 2007

anticorpos anti-rábico, sem ter recebido vacina ou soro anti-rábico, e sobreviveu, praticamente sem seqüelas, pois logo no início dos sintomas foi instalado o tratamento, segundo o protocolo de Milwaukee (nome do município em que ocorreu o caso).

Por não ter recebido assistência médica no momento da mordedura, a doença se instalou cerca de 1 mês após.

O tratamento baseou-se em 2 princípios, na indução do coma, utilizando agentes anti-excitatórios (*ketamine* – o cloridrato de cetamina é um anestésico, com efeito hipnótico e características analgésicas; *midazolam* – hipnótico, ansiolítico, anticonvulsivante, miorrelaxante e *fenobarbitúricos* – drogas antiepiléticas, utilizadas no tratamento de convulsões) e na terapêutica específica com medicamentos anti-virais (*ribavirina* – droga antiviral de largo espectro contra os vírus RNA, que interfere no início da transcrição viral, capazes de prevenir a replicação viral e *amantadina* – antiparkinsoniano, estimulante da liberação da dopamina, que age inibindo a liberação do ácido nucléico viral no citoplasma da célula), além da paciente ser mantida heparinizada. Não foi utilizado interferon em razão da sua neurotoxicidade e não foi, também, aplicada nenhuma dose de vacina ou do soro anti-rábico, homólogo ou heterólogo.

Após esse caso, em vários outros se utilizou o protocolo, não se obtendo sucesso, talvez pelo avançado estado clínico ou não aplicação da totalidade de medicamentos.

Na Colômbia em 2008 foi descrito caso considerado como de cura, mas o paciente foi ao óbito, após ter havido recuperação da infecção.

Por isso, o Brasil detém o 2o caso de cura de raiva humana ocorrido pela utilização de um protocolo, em um adolescente também de 15 anos, morador do sertão de Pernambuco, que foi agredido por um morcego hematófago. Foram aplicadas 4 doses de vacina contra a raiva elaborada em cultura de células Vero, antes de apresentar sintomatologia, sendo a 5a dose aplicada quando já se encontrava instalado o quadro clínico. Não foi aplicado soro anti-rábico, heterólogo ou homólogo, em nenhum momento. A doença foi diagnosticada laboratorialmente, sendo realizada a RT-PCR da biópsia de pele da região da nuca, a caracterização genética e dosagens de título de anticorpos anti-rábitos pelo Instituto Pasteur de São Paulo. Foram realizadas, após a amostra positiva para raiva,

3 novas coletas de amostras de folículo piloso que resultaram negativas, sendo o caso considerado como de cura. O paciente em meados de setembro de 2009 teve alta, com seqüelas motoras, necessitando de fisioterapia.

Por isso, frente a uma suspeita de raiva humana, no Brasil, pode-se tentar o tratamento, com a terapêutica utilizada (Protocolo de Recife) ou outra que poderá surgir como mais eficiente.

Caso suspeito de Raiva

- Todo paciente que apresente quadro clínico sugestivo (sinais e sintomas) de encefalite com hidrofobia, aerofobia e fotofobia ou com parestesia, paresia e paralisia que tenha histórico com antecedentes ou não de exposição ao vírus da raiva. Mesmo que não tenha histórico de agravo (agressão ou acidente – manuseio ou contato) com qualquer tipo de mamífero, seu organismo (órgãos e vísceras) ou suas secreções. Em geral a parestesia, a paresia e a paralisia iniciam-se no local da agressão.

Caso confirmado de Raiva

- Todo caso comprovado laboratorialmente ou com quadro clínico de encefalite rábica clássica ou com parestesia, paresia e paralisia, sem diagnóstico laboratorial, associado ao histórico de agravo (agressão ou acidente) com mamífero ou seu organismo (órgãos e vísceras) ou suas secreções – associação epidemiológica – que evolui para óbito.

Observação: Deve ser evitada a confirmação pela associação epidemiológica, e nos casos em que existe histórico epidemiológico e quadro clínico compatível com raiva, mesmo que a pessoa já tenha falecido e com atestado de óbito com outra causa de morte, devem ser efetuados todos os esforços para a elucidação do caso, incluindo a exumação.

Por outro lado, devem ser notificados como raiva humana, óbitos com mesmo histórico e sintomas que ocorrem em um surto (recomendação OPAS – Reunião dos Diretores Nacionais de Raiva – REDIPRA, 2006/Brasília/Brasil). Essa diretriz foi tomada a partir de 2006, pois alguns países da América do Sul notificaram apenas os casos de raiva confirmados por laboratório, em surtos de raiva humana, na região Amazônica, pela agressão do morcego hematófago, em que efetivamente ocorreram dezenas de óbitos.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS DA RAIVA

Como a cada dia ocorrem menos casos em humanos e a sintomatologia da doença é bastante diversa, muitos sem a hidrofobia e aerofobia (clássicos da doença), torna-se importante que o médico avenge a hipótese de raiva.

As patologias que podem ser confundidas com raiva por algum aspecto, são infecciosas e não infecciosas. Foram destacadas algumas por já terem sido objeto de investigação.

Dentre as doenças infecciosas tem-se:

- Tétano – caracteriza-se por espasmos generalizados, presença de trisma e opistótomos. Há histórico de ferimento provocado por material com sujidades de terra, o paciente não está imunizado contra o tétano.
- Poliomielite – paralisia motora assimétrica flácida sem alteração sensorial. O diagnóstico é confirmado pelo isolamento do vírus da poliomielite no sangue ou nas fezes. Devido às campanhas de vacinação oral, praticamente não ocorrem casos dessa doença.
- Encefalite herpética – febre, cefaléia, sinais de irritação meníngea, sonolência e outros sintomas de encefalite. Há infecção primária por herpes (*Herpes simplex*), presença de leucocitose, anticorpos específicos, isolamento viral ou PCR positivo para a doença.
- Encefalite por HIV – o paciente pode apresentar distúrbio de comportamento e demais sintomas da infecção por HIV. Tem sorologia específica positiva e as demais alterações laboratoriais que ocorrem em paciente com AIDS.
- Encefalite por arbovírus – em geral o paciente apresenta febre, não muito alta, cefaléia, sinais de irritação meníngea, sonolência, assim como outros sintomas de encefalite. Deve-se pesquisar histórico de picadas de insetos. Diagnóstico específico para arbovírus.
- Encefalite por enterovírus – presença de febre, geralmente moderada, também sintomas gerais de cefaléia, irritação, sonolência e outros de encefalite. Pode ser precedido de histórico de diarreia. Deve ser tentado o diagnóstico específico por isolamento viral.
- Outras encefalites virais – quadro neurológico com história pregressa e algumas vezes sintomatologia clínica de outros vírus. O líquido apresenta celularidade linfomonocitária, pode ocorrer cultura positiva para determinado vírus e sorologias específicas positivas.
- Encefalite bacteriana – febre alta, sinais de encefalite ou de meningoencefalite. O líquido encontra-se alterado, algumas vezes até turvo, presença da bactéria em geral detectada em cultura, alteração do hemograma com desvio à esquerda, PCR específico positivo.
- Encefalite por parasitas – parasitoses como a estrogiloidíase e a esquistossomose podem ocasionar encefalite. O diagnóstico ocorre pelo quadro clínico geral, pela presença do parasita em outros locais do organismo. No hemograma há a detecção de eosinofilia.
- Encefalites de outras etiologias – quadro de encefalite. O líquido em geral encontra-se alterado e o diagnóstico pode ser estabelecido pela presença do agente etiológico. O histórico e os demais sinais e sintomas também auxiliam no diagnóstico.
- Malária cerebral – febre alta, agitação, confusão mental, torpor e coma. Presença do *Plasmodium falciparum* em sangue. O quadro clínico geral e a história pregressa do paciente, por ter viajado ou por ser habitante de área endêmica, reforça hipótese.
- Febre tifóide – tremores, febre (não necessariamente alta), confusão mental e delírio. O diagnóstico fica confirmado pela hemocultura ou pela coprocultura com *Salmonella typhi*. A história pregressa e os demais sintomas auxiliam na hipótese diagnóstica.

- Botulismo – quadro clínico com a presença de uma polineurite de caráter motor puro, podendo apresentar sialorréia, mas também por vezes a boca fica seca. No histórico do paciente há a ingestão de alimento, há poucas horas, contaminado pela toxina botulínica.
- Bócio tireotóxico por vírus – por outras causas dificilmente pode ser confundido com raiva, mas quando causado por vírus, se torna diagnóstico diferencial. Presença de bócio visível, agitação e confusão mental. Hormônios tireoideanos aumentados.
- Infecção por *Campilobacter* – diarreia, fraqueza nas pernas, dificuldade na deambulação. O diagnóstico é estabelecido pela cultura das fezes ou sorologia positiva para essa bactéria. O *Campilobacter jejuni* é o principal causador da Síndrome de Guillain-Barré.

Muitas das patologias infecciosas foram destacadas, no caso da encefalite herpética, pois foi a hipótese diagnóstica de 2 casos de raiva que ocorreram nos EUA e no Brasil. A encefalite por HIV foi dada destaque das demais encefalites virais pela alteração comportamental. Em várias descrições de casos de raiva, é referida a ausência de *Campilobacter*, que significa que foi investigada a presença dessa bactéria.

Dentre as patologias não infecciosas que se destacam como diagnósticos diferenciais da raiva humana se encontram:

- Intoxicação por atropina – taquicardia, mucosas secas e muita agitação. Contato com plantas como a *Atropa belladonna* e a *Datura stramonium* ou ingestão de drogas que contenham atropina, escopolamina (anticolinérgico) etc.
- Intoxicação por estricnina – espasmos musculares, a insuficiência respiratória é progressiva, provocando grande angústia. Investigação junto ao paciente, familiares e amigos de histórico de envenenamento acidental ou não por estricnina (veneno de rato).
- Síndrome de Guillain-Barré – quadro de paralisia ascendente, em geral simétrica, sem sinais de encefalite. Há um aumento da proteína no líquido e sinais de desmielinização. Pacientes infectados por variantes do vírus da raiva de morcegos apresentam essa síndrome.
- Reação à vacina contra raiva – evento adverso neurológico às vacinas elaboradas com tecido de SNC animal, com desmielinização, presença de mielite, neurite e polirradiculoneurite.
- A.V.C. isquêmico – cefaléia, paralisias, hemiplegia, evoluindo para o coma. Em geral há histórico de hipertensão arterial, com esquecimento da medicação ou alimentação hipersódica. A tomografia de crânio e a angiografia apresentam-se com alterações.
- A.V.C. hemorrágico – paciente que entra em coma de forma abrupta. Também em geral sofre de hipertensão arterial. Pode ter ocorrido desgosto ou contrariedade antes do evento. A tomografia de crânio e a angiografia apresentam-se com alterações.
- Aneurisma cerebral – estado de coma abrupto, precedido de confusão mental. História familiar com casos semelhantes. Muitas vezes essas pessoas sofrem de hipertensão arterial, também os exames como a tomografia de crânio e a angiografia estão alteradas.

- Traumatismo craniano – apresenta agitação, confusão mental, torpor e finalmente coma. É importante que se pesquise o histórico de alguma queda ou algum acidente ou algum espancamento. Pode apresentar ferimentos em outros locais do corpo.
- Acidente de trânsito – da mesma forma que o item anterior, agitação, confusão mental, torpor e coma. História envolvendo acidente com veículo automotivo dirigido pelo paciente, assim como os que tiveram acidente com motocicleta ou sofreram atropelamento.
- *Delirium tremens* – o paciente em geral apresenta confusão mental com alucinações, tremores generalizados. Sempre há histórico de ingestão sistemática de bebida alcoólica em grandes quantidades por tempo prolongado, caracterizando o etilismo.
- Uso de drogas ou abstinência – a utilização de droga e a síndrome de abstinência pela falta da mesma, leva ao comportamento alterado e confusão mental. Há o histórico de uso de drogas como a maconha, haxixe, crack, cocaína, heroína, LSD etc.
- Quadros psiquiátricos – eram mais confundidos com a raiva clássica, porém com ausência de hidrofobia e aerofobia e presença de sintomas variados. Na maioria das vezes já vem apresentando comportamento psíquico alterado.
- Simulação ou reação histérica – geralmente em pacientes diferenciados, que conhecem a sintomatologia clássica da raiva, que sofreram agressão de cão, gato ou morcego, ou inventam história pregressa. Porém não apresentam sinais e sintomas convincentes.
- Intoxicação por piperazina ou prometazina e outras fenotiazinas – agitação, alucinação, sialorréia e incordenação motora. Ingestão dessas substâncias (piperazina – tratamento de parasitoses e prometazina – anti-histamínico).
- Síndrome neuroléptica maligna – hipertonia generalizada, fasciculações e intensa sialorréia. História de uso de neurolépticos, medicações para acalmar pacientes psiquiátricos, em grande quantidade, principalmente em crise psicótica aguda.

Frente à globalização, as pessoas que viajam para países ou regiões com alta incidência da raiva humana transmitida pelo cão devem ser alertadas do perigo que correm. Em 2005, duas pessoas da Alemanha morreram de raiva, pois foram infectadas por cães na Índia, uma delas foi doadora de órgãos para transplantes, ocasionando 3 outros óbitos de raiva. Em 2006 outras duas pessoas do Japão foram a óbito por raiva transmitida por cães das Filipinas.

Tanto o AVC isquêmico, como o AVC hemorrágico, foram hipóteses aventadas em um caso de raiva ocorrido em paciente morador de município da região metropolitana da Grande São Paulo, infectado por morcego hematófago em Minas Gerais, que foi exumado após um mês do óbito.

Foi verificado em uma oportunidade, frente a uma notificação de suspeita de raiva, que o paciente faleceu, provavelmente, vítima de espancamento por se encontrar embriagada.

Os doadores dos órgãos que provocaram óbitos por raiva em transplantados, nos EUA e Alemanha, eram usuários de droga (cocaína) e provavelmente se supôs ser o distúrbio comportamental por esse uso.

QUADRO CLÍNICO DA RAIVA EM ANIMAIS

Raiva canina: O período de incubação é, em geral, de 15 dias a dois meses. Na fase prodrômica os animais apresentam mudança de comportamento, escondem-se em locais escuros ou mostram uma agitação inusitada. Após 1 a 3 dias, ficam acentuados os sintomas de excitação. O cão se torna agressivo, com tendência a morder objetos, outros animais, o homem, inclusive o seu proprietário, e morde-se a si mesmo, muitas vezes provocando graves ferimentos. A salivação torna-se abundante, uma vez que o animal é incapaz de deglutir sua saliva, em virtude da paralisia dos músculos da deglutição. Há alteração do seu latido, que se torna rouco ou bitonal, em virtude da paralisia parcial das cordas vocais. Os cães infectados pelo vírus rábico têm propensão de abandonar suas casas e percorrer grandes distâncias, durante a qual podem atacar outros animais, disseminando, desta maneira, a raiva. Na fase final da doença, é freqüente observar convulsões generalizadas, que são seguidas de incoordenação motora e paralisia do tronco e dos membros.

A forma muda se caracteriza por predomínio de sintomas do tipo paralítico, sendo a fase de excitação extremamente curta ou imperceptível. A paralisia começa pela musculatura da cabeça e do pescoço; o animal apresenta dificuldade de deglutição e suspeita-se de “engasgo”, quando então seu proprietário tenta ajudá-lo, expondo-se à infecção. A seguir, vêm a paralisia e a morte.

Raiva felina: Na maioria das vezes a doença é do tipo furioso, com sintomatologia semelhante à raiva canina.

Observação: Especial atenção dever-se-á dar a outras sintomatologias que podem ocorrer quando a raiva em cães e gatos for transmitida por morcegos, fato que vem ocorrendo em algumas regiões do país.

Raiva em bovinos: Na raiva transmitida por morcegos hematófagos – *Desmodus rotundus* – o período de incubação é geralmente mais longo, com variação de 30 a 90 dias, ou até mais. A sintomatologia predominante é da forma paralítica.

Raiva em outros animais domésticos: A sintomatologia da raiva em eqüídeos, ovinos, caprinos e suínos é bastante semelhante à dos bovinos. Depois de um período de excitação com duração e intensidade variáveis, apresentam sintomas paralíticos que dificultam a deglutição e provocam incoordenação das extremidades. Muitos animais apresentam alteração de comportamento e ingestão de objetos estranhos.

Raiva em animais silvestres: A raiva ocorre naturalmente em muitas espécies de canídeos e outros mamíferos. Com base em estudos epidemiológicos, considera-se que os lobos, as raposas, coiotes, chacais são os mais susceptíveis. Os morcegos (hematófagos ou não hematófagos), guaxinim e as “mangostas”, apresentam um grau menor de susceptibilidade. A sintomatologia dos canídeos silvestres é, na maioria das vezes, do tipo furiosa, semelhante à dos cães.

Nos morcegos pode ocorrer uma fase de excitabilidade seguida de paralisia, principalmente das asas, o que faz com que estes animais deixem de voar. Deve-se suspeitar, portanto, de morcegos (hematófagos ou não), encontrados em local e hora não habitual.

Este fato é a base para o desenvolvimento das atividades da vigilância epidemiológica passiva da raiva nestes animais, que vem sendo desenvolvida no Brasil, particularmente em alguns estados do sudeste. Ressalta-se que durante a fase de paralisia dos morcegos não há paralisia do maxilar, o que permite que ele, uma vez manipulado, possa morder.

Quadro 5 – Vigilância Epidemiológica da Raiva em Morcegos

1. Implantação de um Programa de Vigilância Passiva (animais encontrados em horário e hábitos não usuais) em todo país, com identificação da espécie;
2. Identificação genética das espécies, sempre que necessária;
3. Tipificação antigênica e genética de todos os isolados de morcegos;
4. Identificação de todos os morcegos encontrados mortos que são enviados ao laboratório (positivos e negativos) e obter informações relacionadas à idade, ao sexo, local onde foi entrado, data;
5. O Estado que não tiver condições de diagnóstico de um maior número de amostras deve estabelecer parcerias;
6. Envio de todas as amostras positivas para raiva, provenientes de animais domésticos de estimação, para estudo antigênico e genético;
7. Investigação de contatos de morcegos positivos com humanos e animais;
8. Monitoramento de focos de raiva em morcegos;
9. Discussão conjunta de especialistas em morcegos e especialistas em raiva;
10. Pré-exposição às pessoas expostas ao risco de contato com morcegos.

É importante salientar, também, que a redução indiscriminada de morcegos afeta o controle da população de insetos, afeta o reflorestamento e afeta a produção agrícola, sem causar efeito na diminuição da incidência da raiva.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA RAIVA

Diagnóstico virológico

O diagnóstico laboratorial é de fundamental importância na raiva para a confirmação do caso suspeito, bem como para o diagnóstico diferencial com outras encefalites. Também influencia a conduta médica em relação à necessidade ou não da profilaxia da raiva humana, frente à exposição a um animal. É uma ferramenta importante na avaliação das medidas de controle em áreas de epizootia, e fundamental nos programas estabelecidos de vigilância epidemiológica para raiva.

As provas diagnósticas devem apresentar elevada sensibilidade e especificidade, bem como rapidez na obtenção dos resultados. Portanto, é recomendada na rotina laboratorial de diagnóstico a utilização de duas ou mais técnicas associadas, aumentando desta maneira a confiabilidade dos resultados finais.

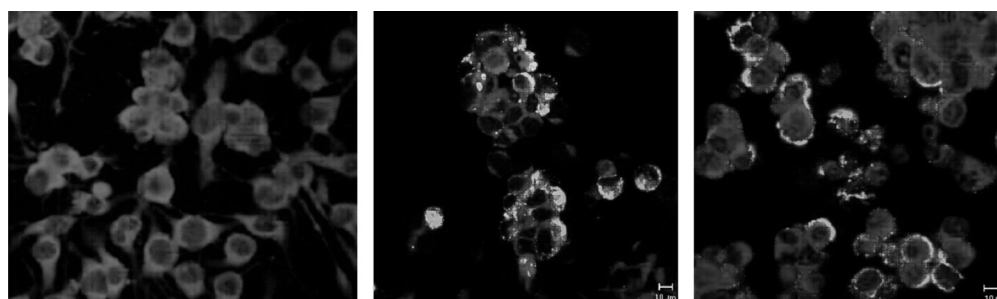
O encéfalo do indivíduo (humano ou animal) suspeito deve ser coletado, utilizando-se equipamentos de proteção individual (EPIs), encaminhado ao laboratório por uma via rápida, em recipiente hermeticamente fechado, perfeitamente identificado e refrigerado. Na impossibilidade de remessa imediata ao laboratório a amostra deve ser conservada em glicerina tamponada a 50% ou em condições de congelamento. Este tipo de acondicionamento deve garantir a conservação da amostra e proteger as pessoas envolvidas

no transporte. É importante, também, o envio de fichas epidemiológicas devidamente preenchidas e assinadas.

As técnicas clássicas são: as histológicas, a prova de anticorpos fluorescentes (imunofluorescência direta), e o isolamento do vírus utilizando animais de laboratório ou cultivo celular. As técnicas histológicas, como a coloração de Sellers, Faraco, Giemsa e Mann, constituem-se, basicamente, em detectar os corpúsculos de Negri através da utilização de corantes adequados. Os corpúsculos de Negri, patognomônicas para raiva, são inclusões intracitoplasmáticas, acidófilas, com granulações basófilas, que podem ser encontradas nos axônios e dendritos das células nervosas. Os corpúsculos de Negri são formados por ribonucleoproteína das partículas virais em maturação. Os métodos histológicos são rápidos, práticos e de baixo custo, mas apresentam menor grau de sensibilidade, que pode alcançar até 85%, dependendo da experiência do observador. Estas técnicas não têm sido utilizadas na rotina de diagnóstico laboratorial da Rede de Laboratórios de Diagnóstico de Raiva do Brasil.

A prova de anticorpos fluorescentes é rápida, sensível e específica, com custo não muito elevado. Consiste em uma prova sorológica na qual para detectar a reação antígeno-anticorpo se utiliza um sistema revelador, com uma substância fluorescente, o fluorocromo, unida ao anticorpo. Essa reação é visualizada ao microscópio de campo escuro e luz ultravioleta. Os antígenos, que reagiram com o anticorpo marcado, aparecem como partículas brilhantes de cor esverdeada, com diferentes formas, geralmente ovalado ou arredondado.

A qualidade da fluorescência depende, principalmente, de um microscópio adequado e da qualidade do conjugado, sendo a efetividade desta prova próxima de 100%.



Fonte: Graciane M.M. Caporale

Figura 7 – Prova de Imunofluorescência Direta em cultivo de células N2A

A técnica de inoculação em camundongos apresenta um alto grau de especificidade, porém com resultados mais demorados, uma vez que o período de incubação do vírus de rua, em camundongos, pode variar de 7 a 21 dias. Os sintomas dos animais inoculados com vírus rábico são: pelos arrepiados, falta de coordenação dos membros posteriores, paralisia e prostração. No entanto, estes sinais clínicos não são suficientes para que se emita um laudo e a prova de imunofluorescência direta deve ser aplicada em impressões de tecido nervoso desses animais, para se visualizar os antígenos específicos.

Mortes ocorridas antes de 48 horas não são atribuídas ao vírus da raiva, pois o período de incubação é, em geral, de 7 a 21 dias, sendo recomendada a observação dos animais inoculados por um período de até 30 dias.

O primeiro relato de cultivo do vírus rábico em células data de 1936. Entretanto, apenas recentemente o isolamento do vírus em células passou a ser realizado na rotina laboratorial. Esse uso demonstrou que essa técnica apresenta altas sensibilidade e especificidade, menor tempo para a obtenção dos resultados (72 ou 96 horas), e menor custo, pois dispensa a necessidade de manutenção de animais de laboratório. As células de neuroblastoma murino (N2A C1300) apresentam maior sensibilidade à infecção do vírus do que outras linhagens celulares. Por questões éticas, há uma tendência mundial para a utilização de culturas celulares para o isolamento do vírus da raiva.

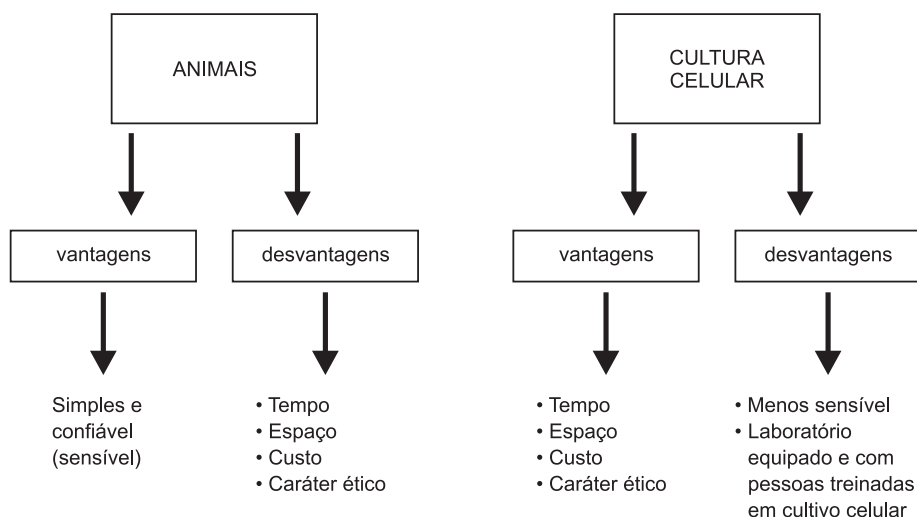


Figura 8 – Isolamento do vírus da raiva

Estudo antigênico e genético

Embora os métodos sorológicos que utilizam anticorpos policlonais permitam diferenciar o vírus da raiva dos outros *Lyssavirus*, só conseguem estabelecer ligeiras diferenças entre os subtipos do vírus clássico da raiva. Os métodos de caracterização antigênica e genética permitem identificar as variantes responsáveis por episódios e por casos individualizados, tanto em humanos como em animais.

Os anticorpos monoclonais permitem análises antigênicas comparativas das variantes do vírus da raiva. A reatividade é determinada utilizando um painel de anticorpos monoclonais específicos para epítomos da nucleoproteína viral e é visualizada pela coloração fluorescente (imunofluorescência indireta). O painel de anticorpos monoclonais antinucleoproteína tem se mostrado adequado tanto para possibilitar a máxima diferenciação entre os vírus da raiva importantes do ponto de vista de saúde pública, como a distribuição e a transmissão entre as diferentes espécies silvestres.

A caracterização das variantes tem sido muito útil também para entender a epidemiologia da raiva humana, sobretudo nas situações onde não há evidências de exposição ao vírus, como, por exemplo, em regiões onde a raiva canina está controlada.

O uso exclusivo de anticorpos monoclonais, no entanto, apresenta certas limitações. Por exemplo, a diversidade das variantes presentes em morcegos insetívoros não é totalmente explicada com os anticorpos monoclonais disponíveis. A análise genômica é,

evidentemente, mais adequada, pois proporciona informações mais detalhadas sobre a relação evolutiva dos isolados, as mudanças espaciais e temporais que se podem produzir e a semelhança entre os isolados.

A análise genética se realiza mediante a transcrição reversa seguida de amplificação pela reação da polimerase em cadeia e a análise dos produtos da amplificação.

A aplicação da tipificação antigênica e genética na vigilância da raiva na América Latina e no Caribe tem sido essencial para aprimorar os atuais programas de controle da doença. O conhecimento da fonte de infecção de novos focos de raiva canina e a identificação das espécies silvestres – que mantêm os ciclos silvestres de transmissão da raiva – possibilitam uma melhor utilização dos recursos de saúde pública.

É fundamental, também, a realização de estudos integrados de genética e ecologia, para o conhecimento da dinâmica da raiva no meio silvestre.

Na atualidade, é o CDC/Atlanta/USA, como Centro Colaborador da Organização Mundial de Saúde para a Investigação e Referência da Raiva, que proporciona aos países da América Latina o painel de oito anticorpos monoclonais anti-N. O uso do mesmo painel tem a vantagem de permitir a comparação dos resultados obtidos por diferentes grupos de pesquisa no Brasil e na região.

No Brasil, o Instituto Pasteur de São Paulo tem realizado estudos antigênicos e filogenéticos, que têm permitido determinar a distribuição geográfica das variantes antigênicas e genéticas do vírus da raiva, descrever novas variantes e identificar variantes conhecidas em novos hospedeiros, informações muito úteis para a vigilância epidemiológica da raiva no Brasil.

A identificação genética de espécies silvestres, através da análise do DNA mitocondrial, tem também contribuído para o maior conhecimento dos reservatórios da raiva em nosso meio.

Testes sorológicos

Soroneutralização em camundongos

É o método mais antigo para a dosagem de anticorpos e ainda continua sendo utilizado em muitos laboratórios, visto que não necessita de equipamentos sofisticados para sua execução, embora seja inviável quando o número de amostras de soros a ser processado é muito grande, por causa do custo de manutenção de um biotério.

Neste teste, uma quantidade fixa de vírus (50 DL50% de CVS) é misturada às diluições seriadas de soro teste e, após um período de incubação para permitir a neutralização viral, alíquotas de cada diluição são inoculadas em camundongos, por via intracerebral. Quando a diluição do soro contiver anticorpos suficientes, o animal sobreviverá e poder-se-á quantificar os anticorpos presentes no soro. Caso contrário, os animais apresentarão sintomas e morrerão entre 7 e 21 dias. É um teste insubstituível em termos de especificidade, porém muito caro, trabalhoso e demorado.

Soroneutralização em células (Inibição de focos fluorescentes)

É o teste mais aceito em substituição à tradicional soroneutralização em camundongos. Consiste na adição de células BHK (Baby Hamster Kidney) à mistura previamente

incubada de diluições de soro teste e dose fixa de vírus. Em algumas horas as monocamadas são formadas e após um período de incubação verificar-se-á a replicação viral, fixando as monocamadas e corando com fluoresceína conjugada à imunoglobulina anti-rábica. A visualização deve ser feita em microscópio UV. Na ausência de replicação viral a fluorescência específica não é observada, significando que anticorpos específicos existentes no soro teste inibiram a ação do vírus, neutralizando-o, e protegendo as monocamadas celulares da infecção.

Este teste necessita de equipamentos adequados e de uma rotina de cultivo celular, porém a presença de fatores inespecíficos que interferem com as células ou com o vírus poderá resultar em reações falso positivas, como por exemplo a hemólise do soro.

ELISA (Ensaio Imunoenzimático)

Em relação à raiva inúmeros testes sorológicos foram desenvolvidos em vários países do mundo, já existindo “kits” comerciais para a determinação de anticorpos anti-rábicos em soros humanos, de indivíduos previamente imunizados.

Para tanto, utilizam-se, como antígeno, vírus rábico semi-purificado produzido em células BHK, realizando a prova em placas de poliestireno. Como conjugado foram usados anticorpos anti-IgG humana, conjugados à peroxidase, produzidos em carneiro. Foi verificada boa correlação entre este teste e a soroneutralização, sendo o ELISA considerado uma prova fácil de ser aplicada e que apresenta, também, a rapidez requerida nos testes de avaliação de anticorpos.

Diagnóstico de raiva humana *ante-mortem*

As técnicas de diagnóstico *ante-mortem* são conhecidas desde há muito anos, mas foi neste século XXI, com o registro de um caso de recuperação de um paciente acometido de raiva e submetido ao tratamento com anti-virais, nos Estados Unidos, que o diagnóstico *ante-mortem* adquiriu maior importância. O sucesso do tratamento anti-rábico depende de vários fatores, mas é diretamente dependente da precocidade do seu diagnóstico. Este diagnóstico pode ser fornecido pela detecção de antígeno, RNA viral ou detecção de anticorpos, utilizando as técnicas Imunofluorescência Direta (IFD), o Isolamento Viral em Camundongos ou em Culturas Celulares (IVC ou IVCC), a Transcriptase Reversa seguida da Reação em Cadeia da Polimerase (RT-PCR) e a Soroneutralização (SN). O resultado positivo confirma a suspeita clínica, porém o negativo não exclui a raiva. Para a detecção do antígeno ou caracterização do RNA deve ser utilizado o *Cornea Test*, a biópsia de folículo piloso e a pesquisa de vírus na saliva, através de testes moleculares, imunofluorescência direta e isolamento viral em sistemas sensíveis (camundongos recém-nascidos, recém desmamados ou células N2A). A detecção de anticorpos em soro ou Líquido Céfalorraquidiano (LCR), que também é de extremo valor, é feita pela soroneutralização em células BHK (RIFFT), quando os pacientes não têm histórico de vacinação. A escolha do teste depende do estágio da doença e do “status” imunológico do paciente e a sensibilidade do método depende do treinamento e da experiência dos profissionais envolvidos. As técnicas acima mencionadas não devem ser utilizadas isoladamente, pois o uso do conjunto delas aumenta muito o êxito do diagnóstico precoce.

Ressalta-se que, estas mesmas metodologias são utilizadas no acompanhamento do paciente submetido ao tratamento anti-rábico, uma vez realizado o diagnóstico *ante-mortem* e iniciado o tratamento. Os países, em especial da América Latina, ainda vulneráveis à ocorrência de casos de raiva humana, devem estar preparados para a padronização destas metodologias que permitem o diagnóstico precoce da raiva humana.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA RAIVA EM BOVINOS E EQÜÍDEOS

O Brasil por suas características sócio-econômicas, sanitárias, demográficas e políticas é um território vulnerável às doenças emergentes e re-emergentes. Neste contexto, o laboratório de diagnóstico da raiva pode exercer um relevante papel na vigilância epidemiológica de zoonoses emergentes tais como a encefalopatia espongiiforme dos bovinos, as encefalites eqüinas do leste, oeste e Venezuelana e a febre do Nilo Ocidental.

Amostras de bovinos com quadro de encefalite, que resultam negativas para raiva, devem ser encaminhadas para laboratórios especializados para a pesquisa da encefalopatia espongiiforme dos bovinos, importante enfermidade priônica, que proporcionou enormes prejuízos econômicos no Reino Unido (Doença da “Vaca Louca”).

No caso das amostras originárias de eqüídeos, com clínica de encefalite, que resultam negativas para raiva, as mesmas devem ser estudadas quanto à presença de Alfvírus (Encefalites Eqüinas) e Flavivírus (Febre do Nilo Ocidental). Ressalta-se o impacto na Saúde Pública do surto de Febre do Nilo Ocidental nos Estados Unidos, a partir de 1999.

SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA RAIVA

Segundo alerta de 31 de março de 2006, a Organização Mundial da Saúde considera a raiva uma doença negligenciada, uma vez que *“Diversas zoonoses, como a raiva, continuam matando em silêncio e são muito mais perigosas do que a atual epizootia de gripe aviária. A raiva canina provoca cerca de 55.000 mortes por ano no mundo, principalmente na África e Ásia, enquanto que em pouco mais de dois anos o vírus da gripe aviária H5N1 só causou uma centena de mortes oficialmente registradas”*. Até 2008 ocorreram cerca de 260 mortes pela gripe aviária.

Na Ásia e África, onde ainda ocorre, com frequência, a raiva humana transmitida pelo cão, pois a cobertura vacinal canina é apenas entre 30 a 50%, provavelmente com população canina subestimada.

Nos Estados Unidos uma situação particular merece destaque: o número de casos de raiva humana (superior a 30) ocorridos a partir de 1990, cujo animal transmissor foi o morcego insetívoro, em 90% deles não foram verificados históricos de agressão ou qualquer contato com morcego. As principais variantes identificadas em laboratório foram das espécies *Lasionycteris noctivagans* e *Pipistrellus subflavus*. Nos casos nos quais foi identificada variante canina, a infecção ocorreu em outros países.

Na Europa esporadicamente ocorrem casos de raiva canina de animais transportados do continente africano e, em raras oportunidades, casos de raiva humana transmitida

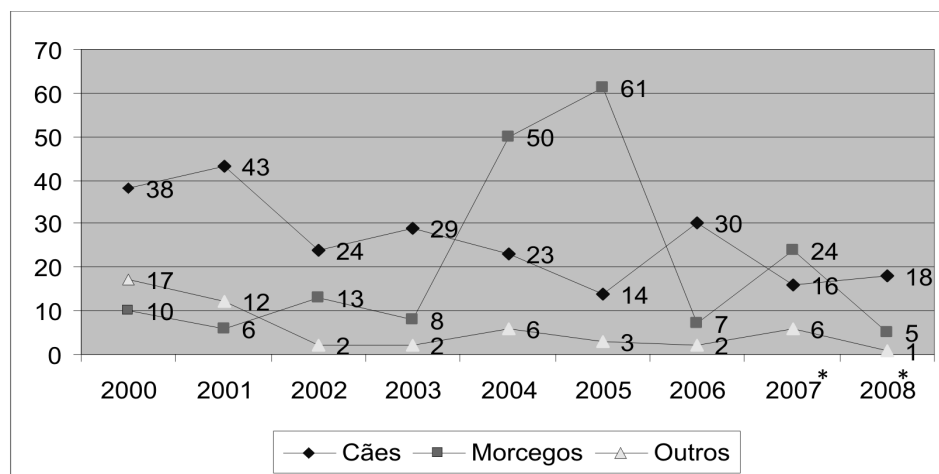


Figura 9 – Distribuição da Raiva Humana segundo risco de transmissão

por morcegos dos gêneros *Myotis* spp e *Eptesicus* spp ou em indivíduos infectados, por cães, em países africanos.

Na América Latina ainda ocorrem casos de raiva humana transmitidos pelo cão, assim como tem sido um problema emergente os surtos de raiva causados pelos morcegos hematófagos, principalmente na região Amazônica.

A figura abaixo demonstra a evolução da raiva humana nas Américas, segundo a espécie transmissora, no período de 2000 a 2008, segundo dados da OPAS.



* – Dados provisórios (sem E.U.A.)

Figura 10 – Casos de Raiva Humana nas Américas segundo fonte de infecção – 2000 a 2008

O número de casos de raiva humana no Brasil tem tido, paulatinamente, um decréscimo. No período de 1990 a 1993 a raiva se apresentou com um número médio anual de 63 casos; de 1994 a 2001 ocorreram, em média, de 25 casos/ano. Após 10 óbitos em 2002

e 17 em 2003, houve em 2004 e 2005 uma importante mudança de perfil epidemiológico da doença ocasionada por surtos de raiva humana transmitida por morcegos hematófagos nos Estados do Pará e Maranhão. Por ocasião desses surtos (2004-2005), o Brasil foi responsável por cerca de 40% dos casos de raiva nas Américas.

No Brasil são vacinados cerca de 24 milhões de cães e gatos ao ano, sendo que os estados da região sul não realizam mais as Campanhas de Vacinação contra a Raiva nesses animais.

Atualmente, atividade fundamental do Programa de Controle da Raiva deve ser a Vigilância Epidemiológica, que nada mais é que uma atividade contínua e sistemática, de coleta, análise e interpretação de dados, com a finalidade de monitorar eventos na saúde das populações de suas respectivas áreas de atuação. Os objetivos da Vigilância Epidemiológica são: detectar precocemente epizootia e casos humanos; desenvolver estratégias de prevenção e controle e conhecer os principais reservatórios.

PROFILAXIA DA RAIVA HUMANA

Não é a Norma Técnica de Profilaxia da Raiva Humana, objeto de outro Manual Técnico.

Serão abordados aspectos gerais da Profilaxia da Raiva Humana, que é a utilização de imunobiológicos em esquemas de pré-exposição (utilizado para pessoas de risco antes da ocorrência do agravo) ou de pós-exposição (voltados para a população em geral após a ocorrência do agravo com mamífero).

São dois os tipos de imunobiológicos utilizados na Profilaxia da Raiva Humana, a vacina e o soro anti-rábico. Este último deve ser utilizado apenas em determinados casos da profilaxia pós-exposição.

Quadro 6 – Imunobiológicos utilizados na Profilaxia da Raiva Humana

Imunobiológico	Vacina contra a raiva	Soro anti-rábico
Característica	Antígeno rábico (Vírus inativado)	Anticorpo anti-rábico (Imunoglobulina)
Atuação	Estimula a produção de anticorpos anti-rábicos no organismo	São anticorpos anti-rábicos produzidos em outro organismo
Imunidade	Ativa	Passiva
Tipos	a) Produzida em tecido de SNC animal (Fuenzalida & Palácios modificada) b) Produzidas em cultivo celular ou similar (HDCV, VERO, PDEV e embrião de pato)	a) Produzido em animais (equídeos - ERIG) ou Soro anti-rábico heterólogo (SAR) b) Produzido em humanos - Imunoglobulina anti-rábica humana (HRIG)

TIPOS DE IMUNOBIOLOGICOS

Vacinas Anti-rábicas

Muito se evoluiu desde 1885, quando Pasteur e colaboradores desenvolveram a primeira vacina contra a raiva. As primeiras vacinas eram elaboradas em Sistema Nervoso

Central de animais, depois em embrião de aves e por fim em culturas de células. Na atualidade estão sendo pesquisadas e obtidas vacinas por técnicas de engenharia genética.

Quadro 7 – Vacinas Humanas importantes no passado e no presente

Vacina	Tipo	Substrato	Características	Locais onde é utilizada
Tecido Nervoso				
Pasteur 1885	Inativada por dessecação e potassa	Medula espinhal de coelho	Contém vírus vivo residual, não totalmente inativada.	Não é utilizada
Fermi 1907	Vírus vivo fenolizado	Cérebro de carneiro, bode ou coelho	Contém tecido nervoso animal e resíduos de vírus vivo.	Não é utilizada
Semple 1919	Inativada por fenol	Cérebro de carneiro, bode ou coelho	Contém tecido nervoso (reações de 1/1.600 tratamentos)	Ásia, África
Fuenzalida 1955	Inativada por β propiolactona	Cérebro de camundongo	Diminuição no conteúdo de mielina (reações de 1/8.000 tratamentos)	América do Sul
Aviárias				
DEV 1950	Inativada por β propiolactona	Embrião de pato	Alergia a antígenos aviários, menos imunogênica	Não é utilizada
PDEV 1985	Inativada por β propiolactona	Embrião de pato	Concentrada e purificada por ultracentrifugação Ceba Pitman-Moore	Europa e outras partes do mundo
Cultura de Células				
HDCV 1964 - 1985	Inativada por β propiolactona	Cultura de fibroblastos humanos / células diplóides	Alto custo; vacina humana contra raiva considerada padrão Ceba Pitman-Moore	EUA, Europa e outras partes do mundo
RVA 1982	Inativada por β propiolactona	Cultura de células fetais de macacos Rhesus	Poucas reações alérgicas, utilizada apenas nos EUA Ceba CVS	EUA
PHKCV 1960 - 1983	Inativada por formol	Cultura de células de rim de hamster baby da Síria	Utilizada na população da China Já inativada por β propiolactona? Ceba Pequim	China, Rússia
PCECV 1965 - 1984	Inativada por β propiolactona	Cultura de células embrionárias de fibroblastos de galinha	Purificada por ultracentrifugação Alergia a ovo Ceba Flury	Alemanha, EUA e outras partes do mundo
PVRV 1985	Inativada por β propiolactona	Cultura de células de linhagem VERO (rim de macaco verde africano)	Concentrada e purificada por ultracentrifugação Ceba Pitman-Moore	França e outras partes do mundo

A vacina contra a raiva humana é uma suspensão de proteínas do vírus da raiva que estimula a produção de anticorpos anti-rábicos no organismo, portanto a imunidade

é ativa. As vacinas podem ser produzidas utilizando diversos substratos e diferentes cepas de vírus da raiva próprias para a produção de vacinas. Sempre devem conter vírus inativado (morto), sendo recomendado pela OMS que essa inativação seja realizada pela β propiolactona. São aplicadas, preferencialmente, pela via IM, no deltóide, na dose com 0,5 ou 1 mL (dependendo do tipo de vacina e recomendação do laboratório produtor), e a dose imunizante (indução da formação de anticorpos anti-rábicos neutralizantes) é independente do peso, da idade ou sexo. Devem ser mantidas sob refrigeração (2 a 8 °C) e aprovadas por órgão controlador competente para realizar testes de esterilidade, inocuidade e potência.

Vacina tipo Fuenzalida & Palacios modificada

A Organização Mundial de Saúde recomenda desde a década de 80, e de forma mais enfática no Oitavo Informe de Raiva de 1992, que os países substituam as vacinas produzidas em tecido nervoso de animais pelas vacinas elaboradas em culturas de células ou similares, mas se tal substituição não for possível, devem ser utilizadas vacinas preparadas em tecido nervoso com potência elevada.

A vacina elaborada em cérebro de camundongos recém-nascidos, apesar de ser a melhor dentre as de tecido nervoso animal, ainda contém mielina, podendo ocasionar eventos neurológicos por desmielinização.

Foi desenvolvida por pesquisadores chilenos, é também conhecida como CRL (*Cerebro de Ratón Lactante*), contém menos mielina causando menor frequência de reações neurológicas adversas que as anteriores, Fermi e Semple, esta última ainda utilizada em alguns países da Ásia e da África, apesar da alta incidência de reações adversas neurológicas e elevada proporção de falha vacinal.

Esta vacina tipo Fuenzalida & Palacios modificada ainda é aplicada, principalmente, em vários países da América do Sul.

Elaborada com potência mínima de 1,3 UI/dose (teste NIH – *National Institute of Health*, USA), em alguns países ainda é aplicada pela via subcutânea (SC) e na região do abdômen, mas estas práticas devem ser abandonadas. Sua apresentação é na forma líquida, coloração rósea ou leitosa, em ampolas com uma dose ou frascos com mais doses.

A reação adversa mais temida é a neurológica, na qual, em geral, quanto maior o número de doses recebidas, maior a possibilidade da hipersensibilidade à mielina da vacina com quadro de desmielinização, apresentando sintomas de Síndrome de Guillain-Barré (poliradiculoneurite), podendo ocorrer comprometimento de pares cranianos. O quadro pode evoluir como Paralisia Ascendente de Landry, afetando a musculatura respiratória. Em geral a sintomatologia é reversível, mas vários casos deixaram seqüelas, e até causaram óbitos pela falha no atendimento emergencial ao caso ou complicações secundárias. Algumas vezes, mesmo com a aplicação de poucas doses da vacina houve reação neurológica, podendo o esforço físico ou o “stress” serem fatores desencadeantes. É referido também que pode haver uma maior propensão a esse tipo de evento adverso em paciente com personalidade epleptóide ou portador de algum foco cerebral (Exemplo: pessoa com cefaléia desencadeada por luz ou odor).

Após reação adversa pela vacina F&P modificada, deve ser adotado, conforme o número de doses aplicadas, esquema de complementação com vacina produzida em culturas

de células. Os países que utilizam vacina F&P devem contar com estoque estratégico de vacinas produzidas em culturas celulares, para casos de eventos adversos, pré-exposição ou pelo menos doses de reforços em pacientes que já receberam esquema de pré-exposição, imunocomprometidos, menores de 2 anos e outras indicações técnicas.

Vacinas produzidas em culturas de células

São mais imunogênicas e menos reatogênicas, elaboradas em diferentes linhagens de células: diplóides humanas, Vero (Rim de Macaco Verde Africano), fibroblastos de embrião de galinha, de feto de macaco Rhesus, de rim de hamster e a considerada similar, de embrião de pato. Podem utilizar diferentes cepas do vírus da raiva, próprias para a produção de vacinas de uso humano.

A aplicação pela via ID é feita com volume menor de inóculo. A maioria é produzida em laboratórios privados, com apresentação sob a forma liofilizada, que após reconstituição torna-se opalescente ou rósea.

Atualmente no mundo ocidental os países têm, na prática, apenas duas opções de vacinas contra a raiva elaboradas em cultivo celular:

- 1) a PCECV (*Purified Chick-Embryo Cell Vaccine*) que é produzida em cultura de células de embrião de galinha, utilizada na Alemanha, EUA e outros países do mundo; e
- 2) a PVRV ou PVCV (*Purified Vero Cell Rabies Vaccine*) que é elaborada em cultura de células Vero, utilizada na França, Brasil e outros países.

A HDCV (*Human Diploid Cell Vaccine*), produzida em cultura de células diplóides de fibroblasto humano, é considerada padrão, porém seu custo é elevado. É utilizada na Europa, EUA e outros países desenvolvidos, nos quais a profilaxia da raiva humana em pós-exposição é pouco indicada e a RVA (*Rabies Vaccine Adsorbed*), que é uma vacina adsorvida produzida em cultura de células diplóides de pulmão de feto de macaco *Rhesus*, é utilizada somente nos EUA.

Na Ásia, continente sobre o qual não se dispõe de informações, foi desenvolvida a PHKCV (*Primary Hamster Kidney Cell Vaccine*) que é produzida em células primárias de rim de hamster recém-nascido. Era inicialmente inativada por formol, havendo o compromisso da inativação do vírus rábico passar a ser pela β propiolactona, porém não se sabe se isto já ocorreu. É utilizada na China e na Rússia.

Considerada similar às vacinas de cultivo celular existe a PDEV (*Purified Duck Embryo Vaccine*), que é uma vacina mais imunogênica que a anterior – DEV – *Duck Embryo Vaccine*. O vírus da raiva é cultivado diretamente no ovo embrionado, mas não é mais produzida em laboratório europeu.

Esquemas de profilaxia

A Profilaxia da Raiva Humana pode ser realizada em duas circunstâncias, em esquema de pré-exposição, utilizando apenas a vacina, ou em pós-exposição, após um agravo com mamífero, denominado atualmente com a sigla de PEP (Post Exposure Prophylaxis), em que pode ser utilizada apenas a vacina ou a vacina e o soro.

Pré-exposição

Os esquemas de pré-exposição são realizados com a aplicação de vacina contra a raiva em pessoas que estão expostas ao risco da raiva por suas atividades.

A indicação dessa conduta pode ser pelo trabalho, como os profissionais e estudantes (médicos veterinários, biólogos, zootecnistas, espeleólogos, estudiosos da fauna, ambientalistas etc.), os técnicos (vacinadores, laçadores, tosadores, adestradores) e os de laboratório; pelo lazer (praticantes de equitação, esportes radicais em áreas não urbanas, ecoturistas); os do 3o setor (Organizações Não Governamentais – ONG de proteção animal e ambiental) ou para viajantes aos locais com epizootia de raiva.

Onde ocorre epizootia de raiva em cães e gatos, podem ser incluídos carteiros e outros que vão aos domicílios proceder à entrega de gás, leitura da água ou luz etc.

Deve ser considerada, também, a possibilidade de aplicação de pré-exposição na região Amazônica, ou em população ribeirinha, em áreas em que rotineiramente a população sofre ataque de morcegos hematófagos.

Dez a quinze dias após a última dose deve ser colhida amostra de soro para dosagem do título de anticorpos. Nos profissionais de maior risco - laboratório de raiva, atuação com animais silvestres, especialmente morcegos, e onde ocorre epizootia de raiva - é necessária a realização de sorologias de rotina, a cada 6 meses. Nos demais, com situações de risco menor, uma vez por ano. Quando o título de anticorpos anti-rábicos for $< 0,5$ UI/mL, deve-se aplicar dose(s) de reforço(s) e repetir a sorologia.

Se possível, o reforço deve ser realizado com vacina produzida em culturas de células, mesmo que o esquema inicial de pré-exposição tenha sido com a vacina tipo Fuenzalida & Palácios modificada, pois as reações adversas neurológicas são mais comuns em pacientes que recebem mais doses dessa vacina de substrato de tecido nervoso de camundongos recém-nascidos.

Continuando não-reagente ($< 0,5$ UI/mL), a pessoa não deve exercer atividades de risco com o vírus da raiva. Lembrar que viajantes, que se destinam aos locais de difícil acesso aos serviços de saúde ou nos quais não há disponibilidade de imunobiológicos eficazes, a pré-exposição deve ser feita com antecedência, assim como a determinação do título de anticorpos anti-rábicos.

No Estado de São Paulo é utilizada uma vacina produzida em culturas de células desde o ano de 2000 e no Brasil a substituição da vacina contra a raiva anteriormente utilizada (tipo Fuenzalida & Palácios) por uma de maior poder imunogênico e menor reatogenicidade iniciou-se em setembro de 2002.

Na pré-exposição a Norma de Profilaxia da Raiva Humana no Brasil estabeleceu os dias 0, 7 e 28, para que a 3ª dose seja em data idêntica à 5ª dose da profilaxia pós-exposição. Dependendo da situação, poderá ser antecipada a 3ª dose desse esquema de pré-exposição para o dia 21.

No esquema de pré-exposição, que pode ser realizado em Unidades Básicas de Saúde acostumadas a aplicarem as vacinas do Calendário Oficial, portanto com pessoal treinado na técnica ID em função da aplicação do BCG-ID, deve-se utilizar esta via, pois:

- 1) Há comprovação científica e recomendação da OMS/OPAS, para a utilização dessa via com menor volume (1/10 ou 1/5 do frasco/ampola – conforme o tipo de vacina);

- 2) É possível obter melhor rendimento em um frasco de 0,5 ou 1 mL;
- 3) Não há risco imediato dessas pessoas se infectarem com o vírus da raiva;
- 4) É possível a determinação do título de anticorpos anti-rábicos.

Nos imunocomprometidos (patologia e/ou tratamento de câncer, AIDS, malária etc) deve ser aplicada a dose total, pela via IM.

Pós-exposição

O paciente após o agravo (agressão ou acidente) por mamífero deve ser avaliado para indicação ou não da profilaxia pós-exposição, pois a raiva é prevenida apenas pela imunoprofilaxia, haja vista que o vírus, por seu intenso neurotropismo, permanece protegido em todo seu trajeto até o SNC, não ativando o sistema imune.

A profilaxia é indicada quando há risco da infecção pelo vírus da raiva.

A pós-exposição deve ter início o mais precocemente possível, pois quando o vírus atinge o SNC o paciente evolui para o óbito. Quando indicada, deve ser instalada, a qualquer tempo, mesmo se a procura pelo serviço de saúde for após período prolongado, na prática, até um ano após o momento do agravo.

No Estado de São Paulo e no Brasil optou-se pelo esquema de 5 doses de vacina contra a raiva elaborada em cultura de células nos dias 0, 3, 7, 14 e 28, pela via Intramuscular (IM), na região do deltóide, com dose inteira do frasco-ampola.

O número de doses não aumenta quando se aplica soro anti-rábico.

Quando da observação de cão ou gato, até o 10 dia, caso o paciente compareça de imediato no serviço de saúde, dependendo da situação epidemiológica da região, poderá ser iniciado o esquema de vacinação. Na Norma Técnica do Brasil se optou por apenas 2 doses (Dias 0 e 3), pois estimulam o sistema imunológico, havendo tempo hábil para a aplicação da 3ª dose e demais, caso o animal desapareça ou morra.

Soro Anti-Rábico

O soro anti-rábico, que passou a ser utilizado na década de 50, jamais deve ser utilizado sozinho, ele complementa a profilaxia da raiva humana em pós-exposição, pois já é um concentrado de anticorpos anti-rábicos produzidos em outro organismo.

Os anticorpos anti-rábicos produzidos em outro organismo devem ser administrados, se necessários, além da vacina contra a raiva (nunca em sua substituição), em casos de grande risco de o vírus rábico atingir o SNC de maneira mais rápida, pela localização e extensão do(s) ferimento(s).

A infiltração local deve ser realizada com o intuito de aumentar o período de incubação, enquanto o organismo inicia a própria produção de anticorpos induzidos pelo estímulo da vacina. Esta infiltração deve ser na maior quantidade que a região anatômica permitir, diluindo em soro fisiológico, se houver necessidade de maior volume. O restante do soro pela via IM deve ser aplicado em local diferente da vacina, preferencialmente em local sem muito tecido adiposo. Pode ser usado até o 7º dia do início da profilaxia pós-exposição, pois depois não é mais necessário, tendo em vista que o nível de anticorpos produzidos em resposta à vacinação está elevado.

O soro anti-rábico pode ser heterólogo (origem animal), denominado ERIG (*Equine Rabies Immuno Globulin*) ou apenas SAR (Soro Anti Rábico) ou homólogo que é a imunoglobulina anti-rábica humana, denominado HRIG (*Human Rabies Immuno Globulin*).

A sutura deve ser evitada, pois pode aprofundar o vírus da raiva, mas nos casos em que houver possibilidade de comprometimento funcional ou estético, infiltrar o soro anti-rábico, quando indicado, 1 hora antes de executar os pontos de aproximação.

Soro anti-rábico heterólogo (SAR) ou ERIG (*Equine Rabies Immuno Globulin*)

Produzido a partir de plasma de eqüídeos hiperimunizados. Pode causar reações imediatas (Choque Anafilático), sistêmicas ou tardias (Doença do Soro), devido às proteínas do animal, estranhas ao organismo humano. Atualmente esses soros são bem purificados, de aparência límpida e os profissionais não devem deixar de utilizá-los, quando necessário, por temer principalmente o Edema de Glote. A quantidade é de 40 UI/kg de peso, não existindo dose máxima em UI ou mL.

Quadro 8 – Reações alérgicas ao uso de soro anti-rábico heterólogo (origem animal)

Tipo de reação	Tempo para aparecimento	Manifestações clínicas	Tratamento
Anafilática (imediate)	– imediatamente ou em até 2h	– dispnéia, cianose, edema de glote, urticária etc.	– adrenalina SC ou IM – anti-histamínico – corticoesteróide
Sistêmicas	– 1 a 7 dias	– urticária generalizada em local diferente da administração do soro	– anti-histamínico – corticoesteróide
Doença do soro	– após 7 dias	– freqüente linfadenopatia – dor, edema e hiperemia articular – alterações renais (glomerulares) com proteinúria	– anti-inflamatório não hormonal (AINH) – anti-histamínico – corticoesteróide

Pela possibilidade de reações imediatas, tomar as seguintes precauções:

- 1) A aplicação do SAR deve ser em serviço de saúde com condições de proceder os primeiros atendimentos no caso de choque anafilático ou de rápida remoção;
 - a) Assegurar acesso venoso (solução fisiológica 0,9%) e condições para o pronto atendimento (assistência ventilatória, epinefrina - adrenalina 1:1000 e outros medicamentos como corticoesteróides, broncodilatadores etc) ou optar por aplicar uma pré-medicação (Bloqueadores H1 ou H2).
- 2) Perguntar ao paciente sobre antecedentes de:
 - a) Quadros anteriores de hipersensibilidade grave;
 - b) Utilização anterior de outros soros específicos heterólogos (antitetânico, antiofídico, antiescorpiônico, antiaracnídeo etc);
 - c) Histórico de contato freqüente com eqüídeos por trabalho ou lazer.

O paciente deve ficar em observação por 2 horas após a administração do SAR, para intervenção rápida no caso de reação imediata, a mais temida, porém de ocorrência rara.

Se utilizado o teste de sensibilidade (valor preditivo baixo), quando positivo, pode indicar maior probabilidade de reação, principalmente imediata.

Atualmente, na falta de HRIG, no caso de resposta positiva sobre os antecedentes, se tem optado por aplicar bloqueadores da histamina antes do SAR. A experiência é maior com os anti-histamínicos utilizados pela via EV, porém podem ser usados VO, não devendo se esquecer de verificar a dosagem e tempo de atuação da medicação. A dessensibilização ao SAR é demorada e algumas vezes ineficaz.

Soro anti-rábico homólogo ou HRIG (*Human Rabies Immuno Globulin*)

Produzido a partir do plasma de doadores com altos títulos de anticorpos anti-rá-bicos, a quantidade aplicada deve ser 20 UI/kg de peso. Embora o imunobiológico seja caro, deve existir estoque estratégico para as indicações técnicas necessárias.

Aplicar nos casos de reação ao SAR, em resposta afirmativa aos antecedentes acima referidos, gestantes, imunocomprometidos, menores de 2 anos, portadores de doenças auto-imunes, diabéticos graves e eventualmente obesos mórbidos.

ESQUEMAS ALTERNATIVOS DE PROFILAXIA NA RAIVA HUMANA NA REGIÃO AMAZÔNICA

Em situações de ataques de morcegos hematófagos às populações, como da Amazônia, devem ser estabelecidos critérios para a profilaxia da raiva humana, em pré e pós-exposição, protegendo-as do risco de óbito.

Essas profilaxias devem ser entendidas como esquemas alternativos, haja vista que devem ser aplicadas quando técnicos e profissionais de saúde se deslocam para essas comunidades, de difícil acesso, mantendo-se as condutas das diferentes normas técnicas nacionais para a população que procura atendimento nos serviços de saúde.

Todos os países, se possível, devem utilizar a mesma conduta:

1. Utilizar vacinas produzidas em culturas de células (mesmo nos países nos quais ainda são utilizadas a CRL);
2. Optar pelo esquema reduzido de Zagreb - 3 visitas com 4 doses (Dias 0, 7 e 21), com 2 doses no dia 0 (uma em cada deltóide);
3. Indicar o SAR, pois é impossível se dispor de HRIG para todos, em razão do seu alto custo, delimitando-se esta utilização num período de 15 dias a 3 meses da agressão;
4. Infiltrar o SAR no local, na quantidade máxima, e o restante IM em local distinto da vacina,
5. Utilizar medicação anti-histamínica prévia à aplicação do SAR
6. Realizar a profilaxia pós-exposição até 1 ano após a agressão;
7. Indicar esquema de pré-exposição nas mesmas datas (Dias 0, 7 e 21) em pessoas agredidas há mais de 1 ano e em indivíduos de uma comunidade na qual já houve agressões por morcegos hematófagos.

Pela história natural da doença é possível se entender as ações a serem desenvolvidas para que o paciente exposto não se torne um caso de raiva humana.

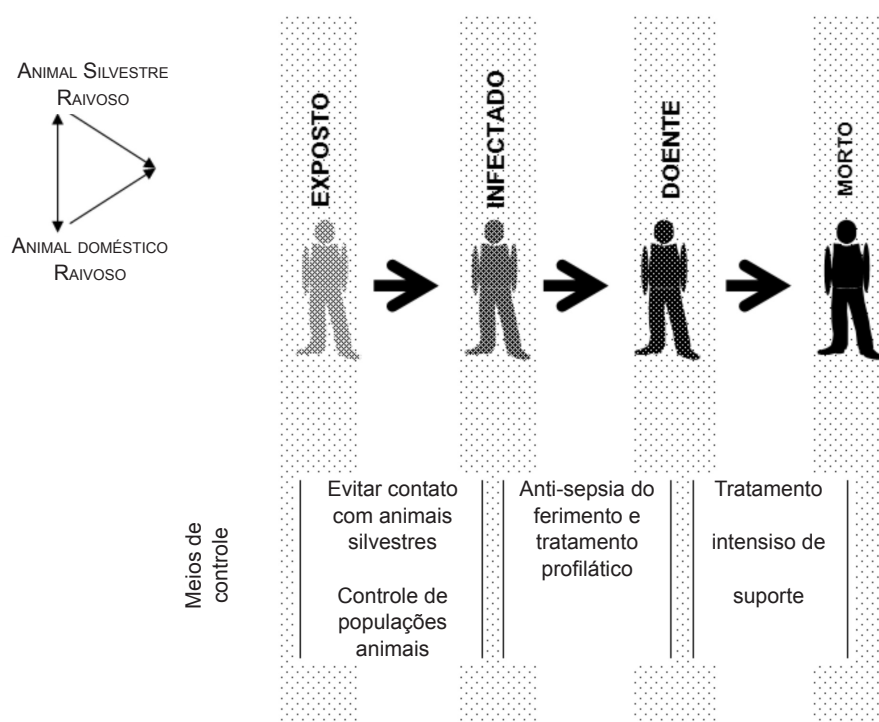


Figura 11 – Fluxograma da História Natural da Raiva e Medidas de Controle

AVALIAÇÃO DE RISCO PARA CONDUTA NA PÓS-EXPOSIÇÃO

A avaliação do risco na profilaxia da raiva depende de vários fatores.

I) **Espécie agressora** (condição do animal e circunstância do agravo):

1. Animais domésticos de estimação (cães e gatos)

Essas espécies, de estimação ou de companhia, são as principais transmissoras da raiva aos homens, no mundo, e responsáveis pela maioria dos atendimentos. No nosso meio os agravos com cães representam 85 a 95% e com gatos cerca 7 a 10%. A classificação de área geográfica com raiva controlada ou não-controlada é baseada na existência de raiva nessas espécies.

A situação epidemiológica norteia a conduta médica a ser adotada, pois se o acidente ocorrer em área geográfica de raiva não-controlada e a natureza da lesão grave, se deverá iniciar o tratamento, durante o período de observação do cão ou do gato.

Por outro lado, mesmo em casos de exposição de natureza grave, quando o animal agressor é de uma região em que a raiva se encontra controlada, existe tranquilidade em se observar o animal durante os 10 dias, e não indicar a profilaxia anti-rábica.

É necessário também se considerar a circunstância da agressão, se provocada ou acidental, pois muitas vezes o animal tem uma reação instintiva de mordedura ou arranha-

dura, em situações das mais diversas, até mesmo de carinho. Há também cães treinados e/ou adestrados para o ataque ou de índole mais agressiva. A agressão nesses casos é forte razão para dispensa de profilaxia enquanto se observa o animal.

Além disso, é importante que seja avaliada, por um veterinário, a condição do animal agressor quanto ao estado sanitário, estado clínico e hábitos de vida.

Especial atenção deve ser dada à transmissão da raiva por morcegos aos animais de estimação, que por serem predadores podem entrar em contato com morcegos infectados.

Deve ser ressaltado que quando um animal apresenta comportamento diferente, mesmo que ele não tenha agredido pessoas, não deve ser morto e enterrado. Caso morra ou tenha sido submetido à eutanásia, fragmentos do SNC devem ser enviados para diagnóstico da raiva em laboratório especializado.

Muitas vezes a agressão de cães e gatos ocorre por um comportamento instintivo dessas espécies, por isso, deve-se evitar:

- Tocar em animais estranhos, feridos e doentes;
- Perturbar animais quando estiverem comendo, bebendo ou dormindo;
- Separar os animais que estejam brigando ou mantendo relações sexuais e
- Aproximar-se ou tocar em fêmeas com cria.

Observação: Quanto ao furão domesticado (“ferret”), criado como “pet” nos Estados Unidos da América e no Canadá a conduta, quando da agressão por esses animais naqueles países, é igual à adotada por agressão de cão ou gato. No entanto, em outros países que importam esses animais e não tem controle sobre as linhagens, deve ser adotada a conduta como sendo um animal silvestre.

2. Animais domésticos de interesse econômico (ADIE)

O segundo grupamento de animais é constituído pelos denominados “outros animais domésticos” ou “animais de interesse econômico - ADIE” ou herbívoros (bovino, eqüino, caprino, ovino, etc.).

A sintomatologia de raiva nessas espécies, em geral, não é a de agressão aos seres humanos. São, portanto, considerados de baixo risco na transmissão da raiva.

No Brasil, há notificação de apenas 4 casos de raiva humana causados por tais animais (suíno, bovino, jumento e caprino) no total de cerca de 1500 casos de raiva humana ocorridos desde 1980.

No entanto, a notificação desses casos de raiva pode não ocorrer, haja vista que um acidente com herbívoros raramente é relatado por pacientes ou familiares, esta hipótese de transmissão não é aventada pelos médicos.

Quando do aumento do número de casos de raiva nos herbívoros, a procura dos contactantes pelos serviços de saúde, da mesma forma, tem sido incrementada e muitos pacientes são submetidos à profilaxia pós-exposição. Em geral, frente a um caso de raiva nessas espécies, há o envolvimento de várias pessoas que manipularam os animais. A avaliação caso a caso deve ser criteriosa, para que a indicação da profilaxia não seja em casos desnecessários como contato com fômites ou com a pelagem do animal.

O principal transmissor da raiva para os bovídeos, eqüídeos, caprinos, ovinos e suínos é o morcego hematófago *Desmodus rotundus*, causando grandes prejuízos econômicos tanto diretos pela morte dos animais pela raiva, como indiretos pela espoliação sangüínea que enfraquece e também pode levá-los ao óbito por anemia, infecções ou parasitoses, depreciação do couro e mesmo pelos custos na profilaxia da raiva humana.

Apesar da possibilidade da transmissão da raiva pela ingestão de carne e leite provenientes de animal raivoso ser remota (somente com uma alta carga viral e ulceração em trato digestivo alto, pois o pH baixo do suco gástrico torna inativo o vírus) preconiza-se a não ingestão desses alimentos “in natura”.

Os criadores devem, enquanto cidadãos, em respeito à saúde de seus semelhantes, não comercializar carne e derivados provenientes de animais com raiva.

Em geral as pessoas realizam manobras nesses animais doentes, podendo com isso se infectarem, e por isso existem situações que devem evitadas:

- Colocar a mão na garganta do animal por imaginar que o mesmo está “engasgado” por algum objeto estranho ou por pela ingestão de alguma planta tóxica;
- Realizar manobras para que o animal evacue, pois um sintoma da raiva é o tenesmo;
- Ajudar o animal a sair do lodo ou lama, em decorrência da paralisia das patas traseiras;
- Ordenhar e manipular órgãos e vísceras de animais com sintomatologia suspeita, pois o vírus da raiva pode ser encontrado em vários tecidos e órgãos.

3. Morcegos

Morcego hematófago

A espécie de morcego hematófago, que existe na América Latina, mais comum é o *Desmodus rotundus*, que se alimenta de sangue de mamíferos. Na ausência de outras fontes de alimentação, costumam morder os pés das pessoas, os lábios, as orelhas, o nariz, o couro cabeludo e a testa, locais descobertos durante a noite, enquanto a pessoa está dormindo. Provocam em geral uma única lesão de forma elíptica (mordedura alimentar), pois com os incisivos, cortam a pele e sua língua dobra-se para baixo, encaixando-se no sulco labial, formando uma espécie de “canudinho”, lambendo e sugando o sangue.



Foto: Wilson Uieda



Foto: Wilson Uieda

Figura 12 – Lesões provocadas por morcegos hematófagos

Em geral as regiões em que ocorrem as agressões aos seres humanos passaram por impactos ambientais provocadas pela ação humana de forma rápida, mudando processos produtivos, não havendo espécies de animais domésticos ou silvestres por tratar-se de áreas de extração mineral ou vegetal ou ainda áreas com construções de hidroelétricas.

Morcegos não hematófagos

Os morcegos não hematófagos são também classificados em função de seu hábito alimentar principal (comedores de frutos, insetos, néctar de flores, etc.). A maioria dos acidentes é causada por morcegos insetívoros ou fitófagos (frugívoros/ nectarívoros/polinívoros).

Os contatos ou mordeduras por morcegos não hematófagos ocorrem acidentalmente quando os animais são manipulados ou por serem pisoteados.

As mordeduras destas espécies são consideradas de natureza defensiva e as lesões provocadas, puntiformes, são em geral menores que as ocasionadas pelos hematófagos.

Há uma grande variedade de morcegos insetívoros que habitam centros urbanos e todos eles podem transmitir a raiva.

Dentre as espécies frugívoras, de hábitos sinantrópicos, destacam-se espécimes do gênero *Artibeus* spp, morcego de grande porte (envergadura 32 a 33 cm) que se alimenta de frutos, e é também bastante comum em áreas urbanas.

Deve-se considerar como agravo, requerendo aplicação de vacina e soro, em situações que a pessoa esteja dormindo, embriagada ou drogada em ambientes nos quais é relatada a presença de morcegos e também quando envolver crianças, deficientes mentais ou senis.



Foto: Wilson Uieda

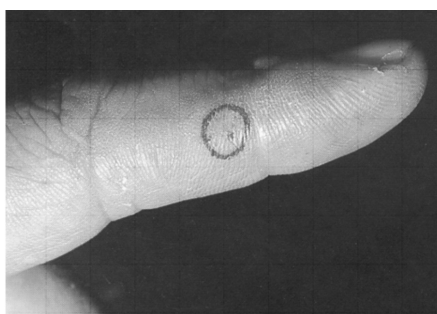


Foto: Angelika Bredt

Figura 13 – Lesões provocadas por morcegos não hematófagos

Não há necessidade de se visualizar os morcegos para se verificar a espécie envolvida no agravo, pois a conduta sempre será de soro-vacinação, mesmo porque as lesões não são características.

4. Silvestres terrestres

As espécies envolvidas variam conforme a região. Podem ser citados os cachorros do mato, macacos, raposas, lobos, gambás, quatis, guaxinins, mangostas, dentre os mais importantes.

Esses animais são sempre considerados como de alto risco, pois são os reservatórios do vírus, perpetuando-o, mesmo quando a raiva urbana entre os animais de estimação se encontra controlada.

Não deve ser estimulado o hábito de manter estes animais em cativeiro, considerado crime ecológico e inafiançável, segundo a legislação em vigor.

Apesar de ser procedimento ilegal a manutenção desses animais em cativeiro, têm sido freqüentes as agressões aos seres humanos, principalmente por primatas de pequeno porte (sagüis, macacos pregos etc.).

5. Roedores e lagomorfos urbanos e de criação

O agravo por essas espécies na grande maioria das vezes não requer profilaxia. Apesar de esses animais, como qualquer mamífero, serem susceptíveis ao vírus da raiva, utilizados inclusive como animais de experimentação laboratorial, seu comportamento, quando doentes, não é de atacarem as pessoas, tendendo a permanecerem em seus “habitats”, sendo considerados, portanto, de baixo risco.

Este comportamento foi estudado para roedores e lagomorfos urbanos ou de criação (“pet”) como: camundongo (*Mus musculus*), rato comum ou de telhado (*Rattus rattus*), ratazana de esgoto (*Rattus norvegicus*), cobaia ou porquinho-da-índia (*Cavia porcellus*), hamster (*Phodopus campbelli* e *Mesocricetus auratus*), gerbil ou esquilo da Mongólia (*Meriones unguilatus*), chinchila (*Chinchilla laniger*) e coelho (*Oryctolagus cuniculus*).

Para os roedores silvestres como o preá, o esquilo e outros, não existem relatos sobre seus comportamentos quando infectados, orientando-se a adoção de conduta como nos agravos dos demais silvestres (soro-vacinação).

A conduta frente à agressão por roedores e lagomorfos deve ser considerada caso a caso, levando-se em conta a circunstância da mordedura, a área geográfica e as informações do paciente, para saber se realmente se tratava de roedor urbano e não de um animal silvestre. Caso o animal esteja morto, solicitar que o paciente traga o referido “roedor”, para perfeita identificação da espécie e para o exame laboratorial.

II) Natureza da exposição: segunda a natureza da exposição pode ser classificada em:

1. Contato indireto: pele íntegra, fômites ou pelagem do animal;
2. Leves: mordedura e/ou arranhadura causando lesão única, ou superficial, e/ou pouco extensa em tronco, membros superiores ou inferiores, exceto mãos e pés; lambedura de pele lesada;
3. Graves: mordedura e/ou arranhadura em cabeça, pescoço, mãos e pés, ou causando lesões múltiplas, profundas (unha do gato) e/ou extensas (qualquer parte do corpo); lambedura de mucosa, mesmo íntegra, ou de pele lesada.

III) Área geográfica em que ocorreu o agravo

O conceito de área controlada ou não é definido em função da raiva transmitida por cães e gatos. A adequada avaliação da circulação do vírus da raiva depende da Vigilância Epidemiológica e do Laboratório.

IV) Diagnóstico laboratorial

Se o animal morrer ou for submetido à eutanásia, enviar fragmentos do SNC, para diagnóstico laboratorial da raiva. Não aguardar o resultado laboratorial para o tratamento, quando o agravo for provocado por mamífero silvestre, especialmente morcego, e equídeo. Nesses casos o resultado definitivo é fornecido após o isolamento viral em sistemas sensíveis. A decisão sobre as condições de conservação da amostra, e portanto sobre a fidelidade do resultado obtido, é do laboratorista.

V) História anterior de aplicação de vacina contra a raiva

Quando a conduta for de tratamento e a pessoa já recebeu doses de vacina, o esquema de vacinação é diferente, levando-se em consideração a natureza da exposição e o animal envolvido.

AValiação Pós-Exposição

O quadro abaixo expõe a indicação da Organização Mundial da Saúde (OMS), considerando a observação ou não do animal, no caso de cães e gatos.

Quadro 9 – Tipo de contato, exposição e profilaxia pós-exposição recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS)

Categoria	Contato com um animal doméstico ou selvagem suspeito de raiva ou com raiva confirmada ou que não está disponível para observação	Tratamento recomendado
Nível I	Tocar ou alimentar os animais Lambeduras sobre pele intacta	Nenhum, caso haja dados confiáveis das circunstâncias da exposição.
Nível II	Mordedura de pele descoberta Arranhaduras ou lesões leves sem sangrar Lambeduras sobre pele lesada	Administrar a vacina imediatamente ^a . Suspender o tratamento se o animal permanecer sadio durante um período de observação ^c de 10 dias ou se o animal é sacrificado humanitariamente e mediante técnicas de laboratório se comprove que não teve raiva.
Nível III	Mordeduras ou arranhaduras que ultrapassam a derme, profundas ou múltiplas Contaminação da membrana mucosa com saliva (lambeduras)	Administrar imediatamente imunoglobulina e vacina ^b . Suspender o tratamento se o animal permanecer sadio durante um período de observação de 10 dias ou se o animal é sacrificado humanitariamente e mediante técnicas de laboratório se comprove que não teve raiva.

Fonte: OMS

^a A exposição a roedores, coelhos e lebres raramente requer profilaxia pós-exposição.

^b Se um cão ou um gato aparentemente são, em uma zona de baixo risco ou proveniente dela, for submetido a um período de observação, pode justificar se postergar o início da profilaxia.

^c O período de observação antes mencionado se aplica somente a cães e gatos. Exceto no caso de uma espécie ameaçada ou em perigo de extinção, os demais animais domésticos ou selvagens (silvestres) suspeitos de ter raiva devem ser sacrificados humanitariamente e seus tecidos devem ser examinados empregando as técnicas laboratoriais apropriadas.

Avaliar de forma criteriosa cada caso para adotar a conduta adequada:

- 1) **Não tratar** – casos de contato com fômites ou em pele íntegra. Também quando o agravo for por roedores e lagomorfos urbanos ou de criação.

- 2) **Observação do animal** (10 dias) – casos de exposições leves, causados pelo cão ou gato, sem sintoma suspeito de raiva. Em locais onde a raiva urbana está controlada há muitos anos, essa conduta deve ser adotada também em casos de exposições graves. Deve haver controle do final do período de observação animal.
- 3) **Início da vacinação e Observação do animal** – casos de exposições leves, pelo cão ou gato, onde a raiva urbana não está controlada. Nos casos de exposições graves, dependendo da circunstância, deve ser iniciada a soro-vacinação. Após 10 dias, se o animal permanecer sadio, encerrar o caso. Se desaparecer, mudar o comportamento ou morrer, completar o tratamento.
- 4) **Vacinação** – esquema completo com todas as doses de vacina, nos casos de exposição leve pelo cão ou gato não observáveis, e outros mamíferos, exceto morcegos e silvestres terrestres.
- 5) **Soro-vacinação** - esquema completo com vacina e soro anti-rábico (SAR ou HRIG), nos casos de exposição grave por qualquer mamífero e sempre quando a exposição for por morcegos e silvestres terrestres.

Na possibilidade de diagnóstico laboratorial, em amostra adequadamente conservada e na dependência da espécie animal, se o resultado for negativo, pode-se interromper a profilaxia.

Re-exposição – utilizar esquemas com menor número de doses, quando já houve anteriormente aplicação de vacina, não havendo necessidade de soro anti-rábico. Na dúvida do tratamento anterior e nos imunocomprometidos, indicar esquema completo com soro anti-rábico, se necessário. Os esquemas de re-exposição dependem da profilaxia anterior (tempo decorrido, tipo de vacina e número de doses), atualmente no país o mais comum é quando a profilaxia anterior foi a mais de 90 dias, sendo então indicadas 2 doses (dias 0 e 3).

Principais erros no atendimento

- Indicar profilaxia quando o animal (cão ou gato) pode ser observado (de família ou de vizinhança/comunidade).
- Não infiltrar soro anti-rábico nos ferimentos.
- Optar por não suturar os ferimentos, acreditando que possa estar aprofundando o vírus da raiva, quando por vezes não há necessidade de profilaxia pós-exposição, acarretando, no paciente, problemas funcionais ou estéticos.
- Não analisar de forma adequada as circunstâncias em que ocorreu o agravo (agressão ou acidente).
- Não indicar antibiótico (dosagem inadequada ou em excesso), anti-inflamatório, analgésico e vacina contra o tétano (dupla adulto).
- Não cuidar dos ferimentos (curativo, debridamento etc).
- Não convocar os faltosos. O abandono do tratamento é mais prejudicial à comunidade que ao paciente.

Orientações Gerais

No quadro abaixo encontram-se as principais orientações no atendimento e na profilaxia da raiva humana.

Quadro 10 – Orientações gerais

Conduta	Justificativa
Lavagem com água e sabão	Rompe o envelope viral, permitindo sua inativação.
Desinfecção com álcool ou iodo	Rompe o envelope viral, permitindo sua inativação.
Observação animal durante 10 dias (válida apenas para cão e gato)	O período de transmissibilidade costuma ser menor que 10 dias e antecede ao aparecimento de sinais e sintomas suspeitos da raiva.
Aplicação da vacina no braço, na região do músculo deltoídeo	A resposta imune é melhor. Em crianças pode ser utilizada a coxa (vasto lateral). Não utilizar o glúteo pelo tecido adiposo.
Infiltração do soro anti-rábico no(s) local(is) na maior quantidade possível	Tenta bloquear a proliferação e progressão do vírus da raiva no(s) local(is) onde foi inoculado (pode ser diluído caso não seja suficiente).
Soro anti-rábico sistêmico	Deve ser aplicado o restante do soro em região anatômica diferente da vacina, para não causar interferência na resposta imune à vacina.
Quantidade de soro anti-rábico (heterólogo ou homólogo),	Não existe quantidade máxima a ser aplicada, seja em UI ou volume. Pode ser dividido pelos 2 glúteos.
Sutura do(s) ferimento(s)	Deve ser evitada, pode aprofundar o vírus. Devem ser feitos pontos de aproximação uma hora após a infiltração do soro, quando necessários.
Profilaxia anti-tetânica	Independente da conduta para a raiva, avaliar o ferimento e a situação vacinal contra o tétano, procedendo à profilaxia conforme cada caso.
Utilização de antimicrobianos	Avaliar a extensão, localização da(s) lesão(ões) e características do paciente para verificar da necessidade de antimicrobianos.
Utilização de antiinflamatórios e/ou analgésicos	Avaliar a extensão, localização da(s) lesão(ões) e características do paciente para verificar da necessidade desses medicamentos.
Profilaxia em gestantes	Nenhum período de gestação se constitui contra-indicação para o tratamento pós-exposição.
Paciente utilizando corticoesteróides	Quando a dosagem for elevada, diminuir temporariamente, utilizar vacina mais potente (cultivo celular) e proceder a soroneutralização.
Pacientes com imunodeficiência por alguma patologia e/ou terapêutica	Quando a resposta imune estiver comprometida, utilizando vacina mais potente (cultivo celular) e proceder a soroneutralização.
Pacientes faltosos	Proceder a rápida convocação e re-agendar as datas, de forma a não prejudicar a resposta imune
Tratamento completo	O tratamento não deve ser interrompido, pois a aplicação de todas as doses da vacina é que assegura a resposta imune adequada.

OBSERVAÇÃO:

A cada dia, em nosso meio, frente à situação epidemiológica, há necessidade de existir a notificação de mordeduras, aliada ao atendimento para a profilaxia da raiva humana. O agravamento de mordeduras, e eventualmente de arranhaduras, por si só é um problema que requer padronização de conduta e sistematização de serviços de referência para procedimentos com a finalidade de correções funcionais e/ou estéticos, não necessitando na maioria das vezes de profilaxia contra a raiva humana em pós-exposição.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- BAER, G. M. The Natural History of Rabies. Academic Press, New York, 1975.
- FAUQUET, C. M.; MAYO, M. A.; MANILOFF, J.; DESSELBERGER, U. & BALL, L. A. Virus Taxonomy. Classification and Nomenclature of Viruses. Eighth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Academic Press, San Diego, California, 2005.
- JACKSON, A. C. & WUNNER, W. H. Rabies. Academic Press, New York, 2007.
- KOTAIT, I. & CARRIERI, M. L. Raiva. In: Trabulsi, L. R. & Alterthum, F. Microbiologia. São Paulo, Atheneu, 5a ed., 2008. p.689-98.
- MESLIN, F-X.; KAPLAN, M. M. & KOPROWSKY, H. Laboratory Techniques in Rabies. 4th ed., World Health Organization, Geneva, 1996.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Fundação Nacional de Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. Brasília (DF), 2002; 2v. p.
- ROTIVEL, Y.; GOUDAL, M.; PERRIN, P. & TORDO, N. Une histoire de la vaccination contre la rage. Virologie. 2002; **6**: 89-104.
- RUPPRECHT, C. H.; HANLON, C. A. & HEMACHUDHA, T. Rabies re-examined. Lancet Inf. Dis., 2002; **2**: 327-43.
- TAKAOKA, N. Y. Raiva Humana. In: Martins, H. S.; Damasceno, M. C. T.; Awada, S. B. Pronto-Socorro: Diagnóstico e Tratamento em Emergência. 2a ed., Barueri, SP, Manole, 2008; p.1083-118.
- TORDO, N.; BAHLOUL, C.; JACOB, Y.; JALLET, C.; PERRIN, P.; *et al.* Rabies: Epidemiological tendencies and control tools. In: Dodet, B.; Schudel, A.; Pastoret, P. P.; Lombard, M. (Eds.) First International Conference on Rabies in Europe. Dev. Biol. (Basel). Basel, Karger, 2006; **125**: 3-13.
- WARREL, M. J. & WARREL, D. A. Rabies and other lyssavirus diseases. The Lancet 2004; **363**: 959-69.
- WILLOUGHBY, R. E.; TIEVES, K. S.; HOFFMAN, G. M.; GHANAYEM, N. S. & AMLIE-LEFOND, C. M. *et al.* Survival after treatment of rabies with induction of coma. N Engl. J. Med. 2005; **352**: 2508-14.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Expert Consultation on Rabies. First Report. WHO Technical Report Series 931. World Health Organization, Geneva, 2004.