

Universidade de Brasília

ALEXANDER VARGAS

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA RAIVA HUMANA NO BRASIL,
2000 - 2017**

BRASÍLIA, 2018

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA**

ALEXANDER VARGAS

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA RAIVA HUMANA NO
BRASIL, 2000 - 2017**

**Dissertação apresentada como
requisito parcial para a obtenção do
Título de Mestre em Saúde Coletiva pelo
Programa de Pós-Graduação em Saúde
Coletiva da Universidade de Brasília.**

**Orientador: Edgar Merchan-
Hamann**

BRASÍLIA, 2018

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pelo milagre da vida. Aos meus queridos e amados pai Wernaut e mãe Marisanta por toda dedicação, carinho e exemplo de vida. Ao meu amado irmão Daniel pelo companheirismo. À minha amada, querida e companheira esposa Débora pelo apoio incondicional no incentivo aos meus desafios.

Aos meus amados filhos Arthuzão e Ricardito, que muitas vezes, deixei de assisti-los em decorrência dos desafios propostos.

Ao EpiSUS pelos ensinamentos.

Ao meu supervisor Jadher, por mostrar o caminho.

Aos meus colegas de turma do EpiSUS, pelo companheirismo e experiências vividas.

Ao Ministério da Saúde pela oportunidade.

Aos colegas de Unidade de Vigilância de Zoonose: Marília- pela tutoria, Eduardo Caldas – por autorizar minha participação no Mestrado, Silene – pela simpatia, paciência e presteza de passar o seu conhecimento sobre a raiva, Lúcia – pela paciência e experiência de passar seu conhecimento sobre a raiva, André – pela paciência e dedicação na tutoria da raiva (se não fosse ele, não teria feito a inscrição), Guilherme – além da amizade foi fundamental no envio dos documentos, Stefan – sempre prestativo e fundamental no início e fim dos trabalhos, Lidsy – ajudou muito, foi importantíssima, Eva, Fernanda, Flávio, Michael, Simone e Zilda, meu muito obrigado.

A todos colegas de Mestrado, principalmente os “mitos” Aristeu, Luísa e Magda, fundamentais nessa caminhada.

Aos professores do curso, pela dedicação.

À Universidade de Brasília, por tornar um sonho realidade.

À Doutora Daphne Rattner e Doutores Marcos Takashi Obara e Artemir Coelho de Brito pelo enriquecimento de participação da banca.

Ao Professor e colega Alessandro pelo apoio incondicional e sua serenidade.

Ao professor e orientador Dr. Edgar pela orientação, presteza e gentileza de me guiar nesse desafio.

RESUMO

Introdução: Desde a década de 1970, o Brasil vem alcançando significativos avanços na prevenção da raiva humana. Ainda assim, registram-se casos esporádicos, sendo um importante problema de saúde pública. **Objetivos:** Descrever o perfil epidemiológico da raiva humana no Brasil, no século XXI. **Métodos:** Estudo descritivo retrospectivo do tipo série de casos de raiva humana registrados de 2000 a 2017. Foi calculada a taxa de incidência de raiva na população. **Resultados:** Foram registrados 188 casos humanos, predominando homens (66,5%); residentes em áreas rurais (67,0%) e menores de 15 anos de idade (49,8%); a mordedura foi a exposição mais frequente (81,6%). A maioria dos casos (85,6%) ocorreu no período de 2000-2008, 45,7% envolvendo cães e 43,6% morcegos hematófagos. Destes, 85,1% decorreram de cinco surtos ocorridos em populações ribeirinhas do norte do país, entre 2004 e 2005. De 2009 a 2017, foram registrados 27 casos (14,4%); destes, 40,7% envolveram agressão por cães, 29,6% morcegos, 14,8% macacos e 11,1% gatos. O período de incubação mediano foi 50 dias (mín 11-máx 290) e predominaram sinais clínicos de febre (92,6%), agitação (85,2%), parestesia (66,7%), disfagia e paralisia (51,9%). Houve confirmação laboratorial em ~80,0% e 24,0% tiveram identificação da variante viral, predominando Agv3 de morcego, três deles transmitidos por gato. Do total, ~30,0% fizeram profilaxia inoportuna com pelo menos uma dose vacina, em média, 44 dias após a exposição. Desde a implantação do protocolo de Recife, 2008, foram tratados 13 pacientes e dois deles sobreviveram. **Conclusão:** Houve declínio na taxa de incidência. É necessária análise de risco de populações vulneráveis à espoliação de morcegos hematófagos para implantação da profilaxia de pré-exposição antirrábica. A profilaxia pós-exposição precisa melhorar e também rediscutir o protocolo de Recife.

Palavras chaves: Raiva, epidemiologia, prevenção, profilaxia, série de casos.

ABSTRACT

Introduction: Since the 1970s, Brazil has achieved significant advances in the prevention of human rabies. Nevertheless, there are sporadic cases, being rabies an important public health problem. **Objectives:** To describe the epidemiological profile of human rabies in Brazil in the 21st century. **Methods:** Retrospective descriptive study of the series of cases of human rabies recorded from 2000 to 2017. The incidence rate of rabies in the population was calculated. **Results:** There were 188 human cases, predominantly men (66.5%); residents in rural areas (67.0%) and children under 15 years of age (49.8%); the bite was the most frequent exposure (81.6%). The majority of cases (85.6%) occurred in the period 2000-2008, 45.7% involving dogs and 43.6% hematophagous bats. Of these, 85.1% occurred from five outbreaks in riverside populations in the north of the country between 2004 and 2005. From 2009 to 2017, there were 27 cases (14.4%); of these, 40.7% involved dog aggression, 29.6% bats, 14.8% monkeys and 11.1% cats. The median incubation period was 50 days (min 11-max 290) and clinical signs of fever (92.6%), agitation (85.2%), paraesthesia (66.7%), dysphagia and paralysis were predominant (51, 9%). There was laboratory confirmation in ~ 80.0% and 24.0% had identification of the viral variant, predominating bat Agv3, three of them transmitted by cat. Of the total, ~ 30.0% did untimely prophylaxis with at least one vaccine dose, on average, 44 days after exposure. Since the implementation of the Recife protocol, 2008, 13 patients were treated and two survived. **Conclusion:** There was a decline in the incidence rate. It is necessary to analyze the risk of populations vulnerable to the spillover of hematophagous bats for implantation of anti-rabies pre-exposure prophylaxis. Post-exposure prophylaxis needs to improve and rediscover the Recife protocol.

Keywords: Rabies, epidemiology, prevention, prophylaxis, case series.

RESUMEN

Introducción: Desde la década de 1970, Brasil ha alcanzado significativos avances en la prevención de la rabia humana. Sin embargo, se registran casos esporádicos, siendo un importante problema de salud pública. **Objetivos:** Describir el perfil epidemiológico de la rabia humana en Brasil, en el siglo XXI. **Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo del tipo de casos de rabia humana registrados de 2000 a 2017. Se calculó la tasa de incidencia de rabia en la población. **Resultados:** Se registraron 188 casos humanos, predominando hombres (66,5%); residentes en áreas rurales (67,0%) y menores de 15 años de edad (49,8%); la mordida fue la exposición más frecuente (81,6%). La mayoría de los casos (85,6%) ocurrieron en el período 2000-2008, el 45,7% involucrando perros y el 43,6% murciélagos hematófagos. De estos, el 85,1% se produjo de cinco brotes ocurridos en poblaciones ribereñas del norte del país, entre 2004 y 2005. De 2009 a 2017, se registraron 27 casos (14,4%); de éstos, el 40,7% involucró agresión por perros, 29,6% murciélagos, 14,8% monos y 11,1% gatos. El período de incubación mediano fue de 50 días (mín 11-max 290) y predominó signos clínicos de fiebre (92,6%), agitación (85,2%), parestesia (66,7%), disfagia y parálisis (51,9%). Se observó una confirmación de laboratorio en el 80,0% y el 24,0% tuvo identificación de la variante viral, predominando Agv3 de murciélago, tres de ellos transmitidos por gato. Del total, el 30,0% hizo profilaxis inoportuna con al menos una dosis vacuna, en promedio, 44 días después de la exposición. Desde la implantación del protocolo de Recife, 2008, fueron tratados 13 pacientes y dos de ellos sobrevivieron. **Conclusión:** Hubo declinación en la tasa de incidencia. Es necesario un análisis de riesgo de poblaciones vulnerables a la explotación de murciélagos hematófagos para la implantación de la profilaxis de preexposición antirrábica. La profilaxis post-exposición necesita mejorar y también rediscutir el protocolo de Recife.

Palabras claves: Rabia, epidemiología, prevención, profilaxis, serie de casos.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura molecular do vírus da raiva.....	16
Figura 2. Ciclos epidemiológicos de transmissão da raiva.....	18
Figura 3. – Distribuição global de risco para os humanos de contatar a raiva em 2013.....	25
Figura 4. Taxa de mortalidade de raiva humana por tipo de animal agressor. Brasil, 1986 a 2017.....	26
Figura 5 A).Habitações de população ribeirinho na Ilha de Marajó-Pará-Brasil. B) Área interna de habitação ribeirinha.....	29
Figura 6. Madeira proveniente de desmatamento na Região Amazônica.....	30
Figura 7. Roteiro para investigação de Raiva Humana.....	32

ARTIGO

Figura 1.Distribuição espacial dos casos de raiva humana registrados no Brasil, 2000 a 2017.....	40
Figura 2. Distribuição dos casos de raiva humana registrados no Brasil, 2000 a 2017, por espécie animal envolvida e ano.....	42
Figura 3 – Taxa de incidência de raiva humana registrada no Brasil, 2000 a 2017.....	43

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.- Distribuição (nº e %) das variáveis sociodemográficas, tipos de exposição e localização das agressões registradas dos casos de raiva humana, no Brasil, de 2000 a 2017.....42
- Tabela 2. – Distribuição (nº e %) dos casos de raiva humana registrados segundo tipo de diagnóstico, variante, sinais e sintomas, período de incubação por espécie animal envolvida e dias de internamento. Brasil, de 2000 a 2017.45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

RNA - Ácido Ribonucleico

OPAS- Organização Pan Americana de Saúde

aC - Antes de Cristo

SNC- Sistema Nervoso Central

EUA - Estados Unidos da América

CDC - Centers of Disease Control and Prevention

RT-PCR - Reação de Transcriptase Reversa

RABV - Rabies vírus

IFD - Imunofluorescência Direta

LCR - Líquido Cefalorraquidiano

OMS - Organização Mundial de Saúde

VARH - Vacina Antirrábica Humana

CTAI - Comitê Técnico Assessor de Imunização

Sinan - Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SVS - Secretaria de Vigilância em Saúde

UTI - Unidades de Terapia Intensiva

PNPR - Programa Nacional de Profilaxia da Raiva

VARH - Vacina Antirrábica Humana

dRIT - Teste imuno-histoquímico direto rápido

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. REFERENCIAL TEÓRICO	13
2.1. HISTÓRIA DA RAIVA	13
2.2 ETIOLOGIA.....	15
2.3 RESERVATÓRIOS	17
2.4 TRANSMISSÃO/FISIOPATOGENIA	19
2.5 DIAGNÓSTICO	20
2.6 PROFILAXIA.....	21
2.7 TRATAMENTO	23
2.8 RAIVA NO MUNDO	24
2.9 RAIVA NO BRASIL	26
2.10 . VULNERABILIDADE PARA OCORRÊNCIA DA RAIVA.....	27
2.10.1 Surtos de raiva humana no Brasil com envolvimento de morcegos.....	27
2.10.2 Possíveis fatores associados à ocorrência de surto de raiva	28
2.11 SISTEMA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA RAIVA NO BRASIL	30
3. OBJETIVOS	33
4. MÉTODOS.....	33
5. RESULTADOS.....	35
5.1 MANUSCRITO SUBMETIDO.....	35
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	35
REFERÊNCIAS.....	52

ANEXO A - FICHA DE NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO DE RAIVA HUMANA . 57

ANEXO B - COMPROVAÇÃO DA SUBMISSÃO DO ARTIGO..... 60

1. INTRODUÇÃO

A Raiva é uma zoonose causada por vírus RNA, da família Rhabdoviridae, do gênero *Lissavirus* (1), se caracteriza com uma encefalite aguda, quase sempre fatal, acomete os mamíferos, inclusive o homem(2). A sua transmissão ocorre pela saliva de animais infectados, principalmente pela mordedura e os cães são os principais animais responsáveis pela sua transmissão(3).

O período de incubação mais comum é entre 20 e 90 dias, embora possa variar de uma semana a um ano(4), sua evolução vai depender do local da porta de entrada, da carga viral inoculada e da proximidade com o cérebro e troncos nervosos (5). Quanto aos sinais e sintomas, existem os inespecíficos, que são pródromos como febre, dor e formigamento (parestesia) no local da ferida. Posteriormente, o paciente apresenta sinais neurológicos como agitação, hipersalivação, hidrofobia, aerofobia, paralisia, coma e morte(3).

O diagnóstico laboratorial por meio da Imunofluorescência direta (IFD) entre outros exames, é fundamental para a confirmação do caso suspeito, pois muitas doenças que se apresentam com quadro de encefalite não são de fácil diagnóstico. Na última década houve um grande avanço nas técnicas de diagnóstico da raiva(5), principalmente com o advento da técnica de biologia molecular, que detecta o RNA, material genético do vírus rábico(6).

A raiva é uma doença imunoprevenível, a qual utiliza imunobiológicos (vacina e o soro antirrábico) na sua profilaxia, com o objetivo de evitar a doença (7). A indicação da profilaxia ocorre em situações de indivíduos que são expostos ao vírus, principalmente pela mordedura de animais possivelmente transmissores do vírus da raiva. O esquema de vacinação se divide em pós-exposição e pré-exposição(8).

A raiva está presente em mais de 150 países, com exceção da Antártida. Ocorrem aproximadamente 60.000 casos de raiva todo ano no mundo, sendo Ásia e África os continentes com maior taxa de incidência da doença(3). A América Latina vem diminuindo suas incidências nos últimos anos, por meio de políticas específicas, principalmente no controle da raiva canina no meio urbano(9). No Brasil, entre 1980 e julho de 2012 foram registrados 1.457 casos de raiva humana, os quais eram predominantemente urbanos e principalmente por variantes caninas AgV2. Foi registrado no país, de 1990 a 1993, uma média de 63 casos por ano, de 1994 a

2001 uma média 25 casos por ano, em 2002 10 casos, em 2003 17 casos e entre 2004 e 2005 os surtos dos estados do Pará e do Maranhão com morcegos hematófagos envolvidos(7).

A raiva foi elencada como uma das doenças negligenciadas e relacionadas à pobreza, sendo prioridade seu controle segundo a Organização Pan Americana de Saúde (OPAS)(10). Nos últimos anos, observou-se no Brasil, uma frequência maior dos casos relacionados ao ciclo silvestre, tornando-se um desafio para controle e vigilância dado ao contexto epidemiológico complexo(11). Vale salientar que houve alteração no perfil epidemiológico da raiva humana na primeira década dos anos 2000, devido aos avanços no controle no ciclo urbano e a expansão do ciclo silvestre(12).

Este trabalho têm o objetivo de descrever e analisar o perfil dos casos de raiva humana registrados no Brasil no período de 2000 a 2017, de forma que subsidie conhecimento para tomadas de decisão na vigilância epidemiológica da raiva.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. HISTÓRIA DA RAIVA

Há registros de raiva a cerca de 3000 aC, a palavra “rabha” tinha o significado de violência. Nessa época a raiva já era considerada um problema de saúde pública de importância significativa na maioria dos países do sul e leste do Mediterrâneo e do Oriente Médio(13).

Os gregos chamavam raiva de “lissa” que significava loucura. A doença foi descrita em um homem, o qual apresentava atormentações com sede e medo de água ao mesmo tempo. A palavra raiva em latim vem de “rabhas” que significa fazer violência, em alemão “Dhvar” que significa danificar e do Francês “rage” que deriva de “robere”, ser louco. No século I, em um estudo de Celsus, médico e naturalista, foi enfatizado que as mordidas de animais eram perigosas para o homem e outros animais; o estudioso e seus contemporâneos reconheceram que a saliva destes

animais continha agentes venenosos. Em casos de mordeduras de cães raivosos a pessoas, chegavam a indicar sangria, queimadura, uso de ácidos nos locais onde os cães haviam mordido(14). Além disso, outros tratamentos foram realizados com objetivo de evitar a raiva, cita-se por exemplo a utilização de plantas como avelãs, óleo de rosa, chá de camomila, e outros(15).

Um estudioso persa de nome Avicena, no século XI, já contribuía com a arte da medicina quando descrevia manifestações clínicas da raiva em humanos. Esses achados clínicos eram dor no local da mordida, pesadelo, agressividade e agitação, confusão e perda de capacidade de raciocínio, falar de si mesmo, sede, medo de lugares lotados em pessoas. Todas esses casos tinham relações com agressões de cães, chacais, raposas e lobos (16).

Os surtos de raiva na Europa parecem ter sido raros na Idade Média, sendo estes mais comuns por mordeduras de cães. Um dos primeiros foi relatado em 1271, na Região Alemã da Francônia, 30 casos humanos causados por mordeduras de lobos raivosos. Já por volta dos anos 1500, foram relatadas epizootias de raiva em cães na Espanha. Em 1586, há relatos de cães raivosos na Áustria, Hungria e Turquia. Nos primeiros anos do Século XVII a raiva tornou-se generalizada em Paris-França e no início do Século XVIII já estava espalhada por todo continente europeu, principalmente envolvendo lobos e raposas. Aqui já começaram a autorizar a morte de cães quando apresentavam sinais clínicos de raiva(15).

A raiva em cães parece que era desconhecida nas Américas antes da chegada dos conquistadores espanhóis(13). Mesmo tendo relato dos primeiros casos de raiva em animais em 1709, no Novo Mundo, há inúmeros relatos de ataques de morcegos vampiros a conquistadores europeus no México e na Colômbia, onde muitos soldados morreram após mordidas de morcegos hematófagos. É citado que a importação de cães da Europa para as Américas está relacionada à colonização europeia. Há relatos de que a raiva era comum na Virgínia (EUA) em 1753 e frequente em Boston (EUA) em 1768 e se alastrou para cães e raposas das colônias do Norte em 1785(15).

Entretanto em 1880, o cientista francês Louis Pasteur inicia os estudos sobre raiva contando com a colaboração de Émile Roux, Charles Chamberland e Louis Thuillier, e no ano seguinte conseguiram fazer o isolamento do vírus da raiva. E após sucessivas passagens de vírus da raiva no Sistema Nervoso Central (SNC)

de coelhos em laboratório, chegaram a um vírus mais estável e ao controle da sua virulência, sendo assim, utilizaram esse material para a produção de vacinas contra raiva(7). Pasteur foi considerado um “pai” da imunologia, pois foi quem introduziu a ideia de que a vacinação poderia ser utilizada como forma profilática, além das vacinas serem fabricadas em laboratórios e em quantidades para todo o mundo(17). Em 1884, os cientistas usaram a vacina antirrábica em animais, e em 1885 usaram em um menino de 9 anos de nome de Joseph Meister, o qual tinha sido mordido por cão infectado, sendo o destino da criança a morte, assim, eles preferiram fazer uso da vacina. No mesmo ano, também utilizaram a vacina em outra criança, Jean-Baptiste Berger Jupile que ficou imortalizado em uma escultura como “Símbolo da Defesa Contra a Raiva” (7).

As vacinas antirrábicas foram produzidas e enviadas a outros locais do mundo com objetivo de tratar quem fora agredido por animal raivoso. Essas vacinas, até a década de 50 do século XX, na sua maioria, foram utilizadas derivadas de tecido nervoso. Nos dias atuais, são utilizadas vacinas de cultivo celular (17). O sucesso deste esquema profilático foi fundamental para a criação de várias instituições de pesquisa que produzissem e administrassem a vacina antirrábica, estas levaram o nome de “Instituto Pasteur”. Em Paris, sua inauguração foi em 1888 e no Brasil, o Instituto Pasteur de São Paulo foi fundado em 1903, teve como primeiro diretor Antônio Carini, médico italiano, o qual levantou a hipótese de transmissão de raiva por morcegos hematófagos a bovinos em Santa Catarina, no ano de 1908 (7).

Todavia, apesar de todo o avanço histórico do conhecimento da raiva e sua profilaxia, e apesar de especialistas acharem que a erradicação da raiva é possível em todas as espécies com exceção dos morcegos, justamente pela vacinação em massa (13), atualmente nós continuamos tendo como desafio diminuir bruscamente esses 60.000 casos de raiva humana em todo mundo(3).

2.2 ETIOLOGIA

O vírus rábico pertence à família Rhabdoviridae e gênero *Lyssavirus* (8). Este agente etiológico é do tipo RNA, de fita simples, polaridade negativa, linear, não

segmentada (7). O vírus da raiva tem em média 180 nm de comprimento e 75 nm de diâmetro, ele contém um nucleocapsídeo helicoidal com um envelope de bicamada lipídica, sua superfície com envelope na forma de espículas de natureza de glicoproteína tem cinco proteínas identificadas, sendo duas de particular interesse: a nucleoproteína (N) do RNA, que é um antígeno específico do grupo, e a glicoproteína (G) das projeções na superfície do vírus, que é responsável para induzir a produção de anticorpos neutralizantes(18).

O vírus da raiva é em forma de bala com peplômeros de glicoproteína semelhantes a espigão. A ribonucleoproteína é composta por RNA encapsulado em nucleoproteína, fosforilada ou fosfoproteína, conforme figura1.

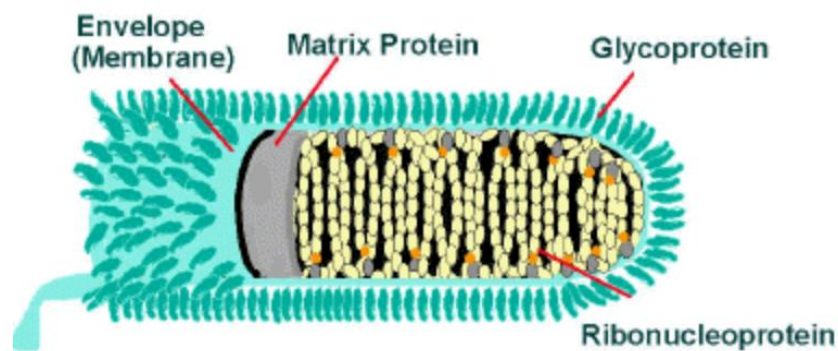


Figura 1. Estrutura molecular do vírus da raiva

Fonte: CDC (Centers for Disease Control and Prevention), 2018

O gênero *Lyssavirus* apresenta 8 genótipos (8), sendo que *Rabies vírus* (RABV), é o clássico, causa infecção em mamíferos terrestres, morcegos hematófagos e morcegos não hematófagos das Américas, sendo pertencentes ao genótipo 1(7). Em estudos realizados observaram-se diferentes composições antigênicas de vírus da raiva; assim, foram descritos os painéis monoclonais que distinguem os tipos de variantes de vírus rábico. Essas novas técnicas permitiram a confirmação da origem genética do animal. Todos esses achados foram um avanço no conhecimento epidemiológico da raiva (18).

Com o advento do painel de anticorpos monoclonais produzido na década de 1980, pelo Centers of Disease Control and Prevention (CDC), com apoio da OPAS, foram definidos 12 perfis antigênicos, sendo que 5 já foram identificados no Brasil, 2

em cães, 3 em morcegos, sendo a principal espécie causadora dos casos humanos: o *Desmodus rotundus*. E também já foram identificados no Brasil perfis antigênicos de dois outros animais, um que tem como reservatório o *Cerdocyon thous* (cachorro do mato) e o outro o *Callithrix jacchus* (sagui-do-tufo-branco) (7).

O vírus da raiva é sensível à sabão, éter, clorofórmio e acetona, iodo, etanol de 45 a 70% e a compostos de amônio quartenária. Esse agente etiológico é relativamente estável a pH entre 5 e 10, à dessecação, e é resistente ao descongelamento. É inativado a 60 Graus Celsius por 35 segundos, mantém seu poder de infectividade a 4 graus por dias, e a -70 graus mantém-se por anos (7). O vírus rábico ainda é inativado por luz ultravioleta, luz solar e detergentes(2).

2.3 RESERVATÓRIOS

O vírus da raiva tem como principais reservatórios os mamíferos das ordens *Carnivora* e *Chiroptera* (7). Didaticamente, podemos separar a cadeia epidemiológica da raiva em 4 ciclos, sendo o urbano, rural, silvestre terrestre e aéreo (8). Figura 2. O ciclo epidemiológico pode ser comprovado pelo diagnóstico laboratorial, onde são empregadas técnicas de biologia molecular de RT-PCR e tipificação genética.

O ciclo urbano é o principal, envolve os cães domésticos (*Canis canis*) e os gatos domésticos (*Felis catus*), o hospedeiro é o cão doméstico. Este tipo de transmissão está relacionado ao estreito convívio entre cães e homem. Atualmente, os continentes da Ásia e África são os mais vulneráveis, onde a cada 15 minutos uma pessoa morre de raiva e outras 300 são expostas ao vírus rábico em todo mundo(7). No Brasil, cães e gatos constituem a principal fonte de transmissão de raiva no meio urbano (8). Porém, não se pode descartar a possibilidade de cães e gatos serem portadores de variantes de morcego hematófago ou não hematófago, que são considerados os “spill-over”(7).

O ciclo rural tem como reservatório o morcego hematófago *Desmodus rotundus* e está relacionado principalmente ao ambiente rural, onde predominam animais de produção, principalmente bovinos, equídeos, caprinos e ovinos(7). No mundo, as localidades em que existem morcegos hematófagos são a América

Latina, e a região de infestação vai do México, passando por vários países como o Brasil, indo até a metade da Argentina(7)(19).

O ciclo aéreo é exclusivamente transmitido pelos morcegos, sejam hematófagos ou não. No Brasil há cerca de 170 espécies, sendo que, além dos morcegos de área rural, há os dos centros urbanos como *Artibeus*, *Eptesicus*, *Molossus*, entre outros, estes apresentam hábitos sinantrópicos e conseqüentemente riscos à saúde pública(7).

O ciclo silvestre terrestre ocorre principalmente entre canídeos silvestres com distintas variantes antigênicas. Na África, os chacais têm um papel fundamental na manutenção da raiva, já na Ásia os reservatórios são mangostas e raposas vermelhas. No continente Europeu, o “racon-dog” é o albergue do vírus. Em contrapartida, na América do Norte são reservatórios naturais os guaxinins, gambás, raposas e coiotes. Por fim na América do Sul, observa-se na Colômbia a raposa cinzenta e o cachorro do mato (*Cerdocyon thous*), e no Brasil o ciclo é provavelmente uma adaptação do vírus canino, e existe uma particularidade no Nordeste brasileiro que é outro reservatório, o *Callithrix jacchus*, um primata não humano, conhecido como sagui-do-tufo-branco(20) (7).

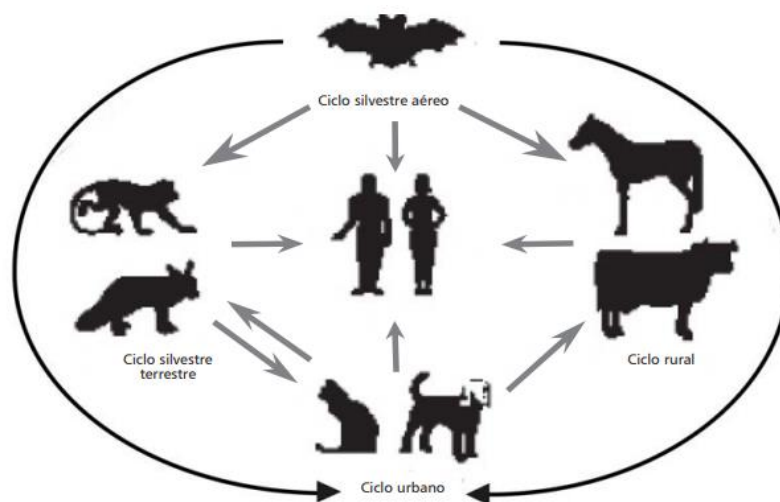


Figura 2. Ciclos epidemiológicos de transmissão da raiva.

Fonte: Guia de Vigilância em saúde, volume 3. Brasil, Ministério da Saúde, 2017.

2.4 TRANSMISSÃO/FISIOPATOGENIA

Todas as espécies de mamíferos são suscetíveis ao vírus da raiva, porém algumas são mais importantes epidemiologicamente (21). A mordedura é a forma mais comum de transmissão da raiva humana (7). A transmissão do vírus geralmente começa quando a saliva infectada de um hospedeiro é passada para um animal não infectado. O modo mais comum de transmissão da raiva é através da mordida e da saliva contendo vírus de um hospedeiro infectado, embora a transmissão tenha sido raramente documentada através de outras vias, tais como contaminação de membranas mucosas (isto é, olhos, nariz, boca), transmissão por aerossol e transplantes de córnea e outros órgãos(21).

O vírus rábico após inoculado na pele ou mucosa do hospedeiro, se replica inicialmente nas células musculares ou epiteliais atingidas, e a partir daí, tenta chegar às terminações nervosas. O agente se liga especificamente aos receptores nicotínicos da acetilcolina, e posteriormente a essa fase, alcança os nervos periféricos e de forma centrípeta segue no sentido do SNC, sendo este o período de incubação da doença. As regiões do SNC mais atingidas são o hipocampo, o tronco cerebral e cerebelo. Depois, o vírus segue em caminho inverso para o sistema nervoso periférico e autônomo de forma centrífuga, então chegando aos órgãos, principalmente pulmões, coração, rins, bexiga, útero e folículo piloso(22). O transporte axonal centrífugo é rápido, com velocidade de 5 a 100 mm por dia; por outro lado, o transporte centrípeta de espalhamento é lento, porque provavelmente é mediado por difusão em vez de transporte ativo (5).

O vírus se move do cérebro para as glândulas salivares e à saliva. Alguns estudos em cães, gatos e furões demonstraram que o vírus da raiva pode ser excretado na saliva de animais infectados vários dias antes que a doença seja

aparente clinicamente. A excreção do vírus pode ser intermitente, e a quantidade relativa de vírus excretado pode variar muito ao longo do tempo, antes e após o início dos sinais clínicos do hospedeiro (23).

O primeiro sintoma clínico específico é a dor neuropática no local da agressão. Isso é causado pela replicação do vírus nos gânglios da raiz dorsal e processo inflamatório local. Estudos eletrofisiológicos com correlatos patológicos mostram que a axonopatia ou mielopatia do nervo periférico é responsável pela fraqueza da raiva parálitica. As mesmas considerações se aplicam aos sintomas e sinais prodrômicos em pacientes com raiva. Desta forma, em casos que não há cuidados intensivos com o paciente, a morte ocorre dentro de 7 a 10 dias do aparecimento de sintomas clínicos(5).

2.5 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico laboratorial da raiva é fundamental para o melhor entendimento da doença e deve ser realizado por testes apropriados. O diagnóstico clínico e epidemiológico é desafiador e pode levar à subnotificação(24). O diagnóstico post- mortem é feito preferencialmente por esfregaços de material encefálico(25), e é utilizado o teste de Imunofluorescência Direta (IFD) para a detecção do antígeno do vírus da raiva, permanecendo este como o teste padrão ouro para o diagnóstico laboratorial da raiva em tecidos cerebrais post-mortem(24). Existem outros testes laboratoriais que podem ser utilizados para o diagnóstico da raiva como: isolamento de vírus em cultivo celular ou em animais de laboratório; presença de anticorpos do vírus no líquido cefalorraquidiano (LCR) ou em soro de uma pessoa não vacinada, além de detecção de material genético rábico de amostra de tecido cerebral, pele e saliva(5). O teste de detecção de RT-PCR pode ser utilizado para o monitoramento epizootiológico de animais e para diagnóstico post-mortem de infecção por RABV em humanos(26).

Outro método para detecção de antígenos do *Lyssavírus* é o teste de imuno-histoquímica rápido direto, que demonstrou ter sensibilidade e especificidade comparáveis à IFD(25). Esse teste imuno-histoquímico direto

rápido, chamado de (dRIT) para o diagnóstico de raiva, usa tecido cerebral e baseia-se na captura do antígeno da nucleoproteína (N) da raiva em esfregaços cerebrais; a interpretação dos resultados por dRIT parece ser mais fácil e exigir apenas um microscópio de luz na sua operacionalização. A técnica desenvolvida promete ser uma ferramenta diagnóstica simples e econômica para a raiva e de fácil aplicabilidade no campo, principalmente em condições prevalentes nos países em desenvolvimento(27). A OMS recomenda o desenvolvimento de testes de imuno-histoquímica rápidos diretos como uma alternativa à IFD, para uma melhor vigilância descentralizada baseada em laboratório em áreas endêmicas(25).

2.6 PROFILAXIA

O Programa Nacional de Profilaxia da Raiva (PNPR) foi criado no Brasil em 1973. O objetivo do programa foi promover atividades de combate à raiva humana, baseado no controle dessa zoonose nos animais domésticos e profilaxia específica de pessoas mordidas ou que tenham tido contato com animal raivoso(28). A vacina humana utilizada no Brasil até 2001 era produzida em tecido nervoso de camundongos lactentes, chamada “Fuenzalida & Palácios” modificada. Entretanto a partir de 2002, houve sua substituição gradativa pelas vacinas produzidas em cultura de células, que são consideradas mais seguras e potentes (29).

Atualmente se recomenda duas possíveis medidas de profilaxia antirrábica humana: pós-exposição e pré-exposição. A profilaxia pós-exposição contra a raiva deve ser iniciada o mais precocemente possível como medida de prevenção contra a doença. Em casos de exposição, deve ser feito o esquema profilático, o qual vai depender do tipo de exposição e animal agressor. Os acidentes leves ocorrem em situações com ferimentos superficiais, pouco extensos, geralmente únicos, em troncos e membros (exceto mãos e polpas digitais e plantas dos pés); podem acontecer em decorrência de mordeduras ou arranhaduras. Já os acidentes graves ocorrem em situações com ferimentos na cabeça, face,

pescoço, mão, polpa digital e/ou planta do pé, além de ferimentos profundos, múltiplos e extensos em qualquer região do corpo. O esquema profilático se baseia na observação do animal, quando possível, na administração de vacinas antirrábicas (de 2 a 4 doses, nos dias 0, 3, 7 e 14), e uma dose de soro antirrábico humano ou imunoglobulina antirrábica, as quais, dependendo da gravidade e do tipo de exposição devem ser administradas até o 7º dia após a aplicação da 1ª dose de vacina antirrábica humana (VARH). Existem várias possibilidades na profilaxia pós-exposição humana com vacina de cultivo celular que vão depender das circunstâncias. Vale ressaltar que em caso de abandono da profilaxia, deve-se fazer a busca ativa dos faltosos, de maneira que termine o esquema preconizado(8). No ano de 2017 aconteceu uma mudança importante quanto ao número de doses, diminuindo de 5 para 4 doses de VARH, com base em evidências científicas(30) e após passar pelo Comitê Técnico Assessor em Imunização (CTAI).

Já a profilaxia pré-exposição deve ser indicada para pessoas com risco de exposição permanente ao vírus da raiva, durante atividades ocupacionais exercidas por profissionais como, por exemplo: veterinários, agrônomos, zootecnistas, capturadores de morcego e profissionais que fazem necropsia. O esquema de pré-exposição é realizado atualmente com 3 doses, nos dias 0, 7 e 28. É fundamental para a eficácia do esquema se fazer sorologia de anticorpos, após 14 dias da última dose de VARH, e são considerados títulos satisfatórios > 0,5 UI/mL (8).

Entretanto, a Organização Mundial de Saúde (OMS) preconiza atualmente somente duas doses de VARH no esquema de pré-exposição, nos dias 0 e 7. Além disso, recomenda a vacinação pré-exposição em populações de difícil acesso, de prevalência de mordedura por morcegos acima de 5%, e esta deve ser baseada em evidências epidemiológicas robustas(5). Outros estudos de mensuração de anticorpos também preconizam a pré-exposição antirrábica em populações vulneráveis(31) (32) (33).

Estudo demonstrou que a profilaxia antirrábica pré-exposição foi segura e imunogênica em crianças e adultos; evidências disponíveis indicam que regimes mais curtos envolvendo menos doses são seguros e imunogênicos, e ainda que os intervalos entre reforços podem ser estendidos para até 10 anos(31). Apesar da profilaxia de pré-exposição já ter sido defendida para populações de alto risco

de contrair a raiva, apenas o Peru(34) e as Filipinas(35) implementaram programas nacionais de pré-exposição antirrábica.

A profilaxia pré-exposição contra raiva é segura e imunogênica, e deve ser considerada onde o acesso à profilaxia pós-exposição é limitado ou retardado, onde o risco de exposição é alto e pode não ser reconhecido, e ainda onde o controle da raiva no reservatório animal é difícil (32).

Uma vacina ideal para a raiva seria no calendário da infância de rotina em que a vacinação pré-exposição induziria títulos protetores de anticorpos neutralizantes após uma única dose. Isso induziria uma resposta de células B de memória potente que poderia ser rapidamente lembrado por uma dose única de uma vacina tradicional contra a raiva em caso de exposição a um animal raivoso; e esse esquema já está sendo testado em animais (35).

2.7 TRATAMENTO

Após a entrada do vírus rábico no sistema nervoso central, o paciente irá apresentar uma encefalomielite aguda e progressiva. A raiva pode ser evitada quando se inicia uma intervenção médica imediata, o mais próximo possível da exposição, realizando a profilaxia oportuna (30).

No ano de 2005, nos EUA, foi reportado um caso de sobrevivência de uma menina de 15 anos, que desenvolveu clínica compatível com raiva, um mês, após ter sido mordida por um morcego. A paciente foi induzida ao coma e submetida ao tratamento. Além do internamento em UTI, foram administradas cetamina, midazolam, ribavirina e amantadina. Ela obteve alta médica após 76 dias de internamento e cinco meses após a hospitalização apresentava movimentos involuntários, disartria e deambulação instável (36). Este tratamento foi denominado de Protocolo de Milwaukee.

Em 2008, no Brasil, no estado de Pernambuco, um menino de 15 anos de idade que teve histórico de espoliação por morcego hematófago, apresentou sintomatologia de raiva e foi submetido a tratamento, quando se obteve a primeira cura de raiva humana no Brasil. Além de todos os cuidados de UTI, o

paciente foi submetido à sedação para adaptação à ventilação mecânica, utilizado midazolan e cetamina. Foram administradas amantadina e biopterina, além de todo acompanhamento laboratorial para controle da carga viral do paciente (37). Este tratamento foi denominado Protocolo de Recife(38). Em 2018 outro paciente no Brasil, no estado do Amazonas, menino de 14 anos, com histórico de espoliação de morcego e diagnóstico laboratorial de raiva, foi submetido ao protocolo de Recife e sobreviveu, apesar de continuar apresentando várias sequelas e ainda encontrar-se em UTI até a atual data.

Todavia, em 2015, foi realizado um estudo que elencou 29 pacientes que foram submetidos ao protocolo de Milwaukee, sendo que destes, somente dois sobreviveram e não conseguiram produzir anticorpos neutralizantes antirrábicos, podendo colocar em dúvida se tinham realmente raiva(39). Outro estudo indica que, apesar de muitas modificações do protocolo, a sua base científica é muito fraca, e a abordagem deve ser abandonada devido à falta de eficácia, e que novas abordagens devem ser desenvolvidas de forma mais abrangentes(40).

Embora existam algumas manifestações bem-sucedidas, o protocolo de tratamento de raiva permanece altamente controverso; ele incentivou alguns médicos a tentarem tratar pacientes com encefalite pelo *Lissavírus*. Além disso, qualquer tentativa de tratamento de casos de raiva deve ser sempre secundária à prevenção e controle da raiva e, quando realizado, deve ser baseado em tratamentos in vitro e in vivo, além de ser aprovado eticamente pela família(41).

2.8 RAIVA NO MUNDO

A Ásia e África são os continentes com a maior incidência de raiva humana, sendo a Índia o país com maior número de casos; vale ressaltar que há possibilidade de um quantitativo muito maior na África, provavelmente pela subnotificação em decorrência de áreas consideradas silenciosas devido à deficiência na vigilância. A figura 3 demonstra que principalmente os países do sul da Ásia e do meio norte da África são os que têm maior probabilidade de terem casos de raiva humana(42).

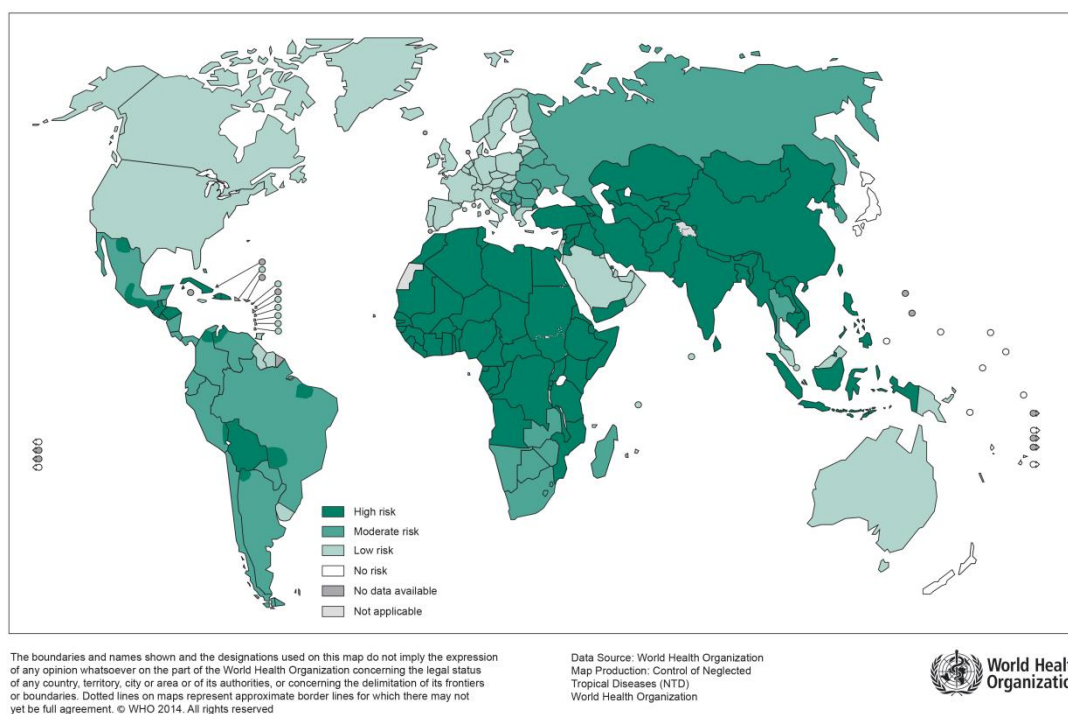


Figura 3. – Distribuição global de risco para os humanos de contatar a raiva em 2013
Fonte: Organização Mundial da Saúde

Na Europa houve pouquíssimos casos de raiva humana nos últimos anos, e a grande maioria dos que ocorreram são de pessoas que foram expostas em outros continentes, ou seja, são na sua maioria casos alóctones(43). Os Estados Unidos apresentaram uma média de 2 casos de raiva humana por ano nos últimos anos, sendo estes casos todos relacionados a animais silvestres e em pessoas que não buscaram assistência médica para profilaxia antirrábica (44).

A América Latina e Caribe tiveram uma redução considerável de casos de raiva humana, muito relacionados ao controle de raiva canina em decorrência campanhas de vacinação canina efetiva, além de profilaxia pós-exposição antirrábica oportuna em pessoas(42). A raiva humana transmitida por cães está no processo de ser eliminada nas Américas. Os últimos casos têm relação com a pobreza e condições desfavoráveis ambientais e com a baixa cobertura vacinal canina. Por outro lado, nos últimos anos, a raiva humana transmitida por animais silvestres tornou-se um problema de saúde pública nas Américas. Equador, Peru e Brasil foram os países que relataram a maioria dos casos transmitida por animais silvestres, principalmente morcegos (45).

2.9 RAIVA NO BRASIL

No Brasil, o número de casos de raiva humana vem diminuindo nos últimos 30 anos, devido à intensificação das ações de vigilância e controle da raiva canina e felina. Entre 1986 e 2004 observa-se uma diminuição dos casos de raiva humana com cães envolvidos. No ano de 2008 não foram registrados casos relacionados a cães e em 2014 não teve nenhum caso humano(46) conforme figura 4.

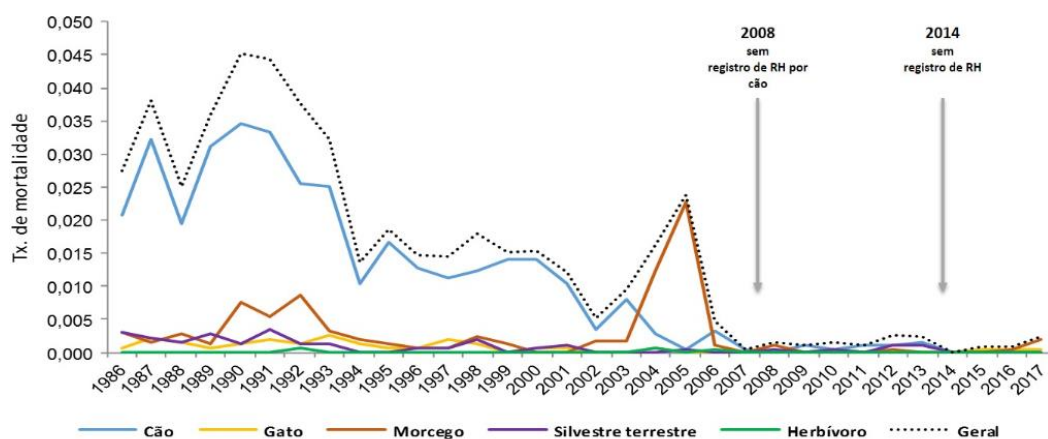


Figura 4. Taxa de mortalidade de raiva humana por tipo de animal agressor. Brasil, 1986 a 2017

Fonte: SVS/MS. Atualizado em 16/03/2018

No período de 2008 a 2017, foram registrados 30 casos de raiva humana; destes, 11 casos tiveram cães envolvidos, 10 morcegos, seguidos de 5 primatas e 3 gatos domésticos.

Vale ressaltar que em 2015 ocorreram dois casos de raiva humana no Brasil. O primeiro no Mato Grosso do Sul, pela variante 1, típica de cães. Esse caso ocorreu em razão da epizootia canina nos municípios de Corumbá e Ladário, a partir da introdução de animal positivo pela fronteira com a Bolívia. E em outro caso ocorrido no estado da Paraíba, transmitido por gato, foi

identificada a variante de *Desmodus rotundus*. Em 2016 foram registrados dois casos de raiva humana, um em Boa Vista, no estado de Roraima, transmitido por felino infectado com a variante de *Desmodus rotundus* e o outro caso em Iracema, no estado do Ceará, transmitido por morcego. Por fim, em 2017 foram registrados seis casos de raiva humana, todos pela variante de *Desmodus rotundus*, o primeiro em Tocantins, o segundo na Bahia, o terceiro no centro do Recife em Pernambuco, após agressão de um gato de rua infectado com a variante *Desmodus rotundus*, demonstrando a importância dos animais domésticos como transmissores secundários da raiva (“spillover”). Os últimos três deles ocorreram em adolescentes de uma mesma família, residentes em uma reserva extrativista no município de Barcelos, estado do Amazonas, todos por variante de *Desmodus rotundus*(46).

O resultado das ações de vacinação antirrábica canina e felina resultaram num grande ganho para a saúde pública, permitindo que o país saísse de um cenário de mais de 1.200 cães positivos para raiva e uma taxa de mortalidade de raiva humana por cães de 0,014/100 mil habitantes em 1999, para um cenário de 13 casos de raiva canina e nenhum caso de raiva humana por cães em 2017(46).

2.10 . VULNERABILIDADE PARA OCORRÊNCIA DA RAIVA

2.10.1 Surtos de raiva humana no Brasil com envolvimento de morcegos

Os morcegos são os únicos mamíferos que voam, são da Ordem Chiroptera, que significa “mão com asa”. Eles se classificam em insetívoros, fitófagos (nectívoros e frugívoros) e os hematófagos. Estes são restritos à América Latina(19) e existem somente três espécies, *Desmodus rotundus*, *Diaemus youngi* e *Diphylla eucadata*(47).

Em 1911 Antônio Carini, médico italiano, diretor do Instituto Pasteur à época, levantou a hipótese de morcegos hematófagos atuarem como transmissores da raiva, após 4.000 óbitos de bovinos e equinos no estado de Santa Catarina(20).

Em 1996, no Brasil, no município de Godofredo Viana, no estado do Maranhão, o qual faz parte da Amazônia Legal, foi realizado um estudo que já detectava uma alta taxa de espoliação por morcegos à população local, além de levantar hipóteses de que alterações no meio ambiente como desmatamento e criação de gado bovino poderiam alterar o comportamento dos morcegos hematófagos na região(48)

Nos anos de 2004 e 2005 aconteceram surtos de raiva humana nos municípios de Viseu/PA, Portel/PA, Augusto Correa/PA, Godofredo Viana/MA e Turiaçu/MA, sendo que todos tiveram como animal envolvido o morcego hematófago (*Desmodus rotundus*); essas pessoas moravam em habitações que permitiam o adentramento de morcegos, e ainda não fizeram profilaxia antirrábica pós-exposição oportuna; conseqüentemente, todas foram a óbito(49)(50)(12).

Em 2017 ocorreu um surto na comunidade ribeirinha de nome Tapira, localizada às margens do Rio Unini- Barcelos, no estado do Amazonas. Os acometidos foram três irmãos moradores de reserva extrativista, área rural, todos com histórico de várias espoliações por morcegos, com um período de incubação médio de aproximadamente 90 dias. Em investigação local por equipe composta por município, estado e Ministério da Saúde observou-se uma taxa maior que 80% de espoliação da população exposta(46).

2.10.2. Possíveis fatores associados à ocorrência de surto de raiva

Existem fatores biológicos e não biológicos que podem estar relacionados à ocorrência de raiva. Fatores biológicos incluem a presença de morcegos hematófagos, a existência de abrigo adequado para os quirópteros, a disponibilidade de fontes de alimento e a presença de vírus da raiva na área. A introdução do gado do Velho Mundo e a modificação de paisagem associada provavelmente permitiu que as populações de morcegos vampiros aumentassem. Isso, por sua vez, forneceu as condições para que a reemergência da raiva ameaçasse tanto o gado quanto as populações humanas, uma vez que os morcegos vampiros atacam grandes mamíferos(19). Os fatores não biológicos incluem o tipo de trabalho humano e mudança de padrões em tais atividades, condições de trabalho e de habitação, conforme figura 5, acesso à

profilaxia da raiva, além de medidas sendo implementadas para controlar populações de morcegos (51).



Figura 5 A). Habitações de população ribeirinha na Ilha de Marajó-Pará-Brasil. B) Área interna de habitação ribeirinha.

Fonte: Arquivo Alexander Vargas

Fatores biológicos estão entre as condições necessárias para manter a cadeia de transmissão no ciclo da vida selvagem da raiva transmitida por morcegos. Esses fatores se constituem de fatores elementares da raiva, onde os seres humanos habitam na área de foco e as mudanças estruturais desencadeadas por fatores não biológicos ou sociais que podem fazer a doença emergir. Por exemplo, quando humanos entram em uma floresta para extração de ouro, eles introduzem mudanças nessa área, como derrubar árvores, fazer barulho com máquinas, caçar animais para alimentação e dormir em redes em habitações excessivamente vulneráveis, onde servem como presas fáceis para os morcegos hematófagos. Todas as localidades de surto nas quais as informações estão disponíveis sofreram uma mudança no tipo de processo produtivo humano que ocorrem ali, como a corrida do ouro, o desmatamento (conforme Figura 6), ou a retirada de animais domésticos. Essas mudanças no ambiente, por sua vez, podem induzir a mudanças no tipo de espécies disponíveis como fonte de alimento para os morcegos hematófagos, o que poderia levar as pessoas a serem espoliadas(48)(51).

O estudo sugere que novas abordagens são necessárias para resolver o problema da raiva transmitida por morcegos hematófagos na Amazônia. Recomenda ainda que pesquisas futuras devem se concentrar no comportamento alimentar do morcego hematófago, e que mudanças ecológicas podem impactar na transmissão da raiva de morcegos para humanos e animais domésticos(52).



Figura 6. Madeira proveniente de desmatamento na Região Amazônica
Fonte: Arquivo Alexander Vargas

2.11 SISTEMA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA RAIVA NO BRASIL

O Programa Nacional de Profilaxia da Raiva (PNPR) foi criado em 1973 pelo Ministério da Saúde e permitiu a elaboração e implantação de normas técnicas de controle da raiva, as quais foram aperfeiçoadas no decorrer do tempo por meio da evolução de métodos diagnósticos e profiláticos mais eficazes para evitar a ocorrência de novos casos(28).

Os componentes do programa são raiva humana, atendimentos antirrábicos como profilaxia, raiva animal (ciclo urbano e silvestre) e diagnóstico laboratorial(8)

Na vigilância da raiva, os dados epidemiológicos são essenciais, seja na profilaxia ou em ações de bloqueios de foco e controle animal. Desta forma, a interação entre a assistência e vigilância são fundamentais para alcançar o objetivo maior que é evitar casos de raiva humana. Os outros são investigar todo caso suspeito, descobrir o local provável de infecção e realizar profilaxia das pessoas expostas, determinar áreas de risco, monitorar raiva animal, realizar

bloqueios de focos, realizar e acompanhar campanhas de vacinação antirrábica de cães e gatos e realizar ações educação em saúde(8).

Para efeitos de vigilância, usa-se como definição de caso suspeito paciente com quadro clínico sugestivo de encefalite, com antecedentes ou não de exposição à infecção pelo vírus rábico. E para caso confirmado por critério laboratorial o caso suspeito com sintomatologia compatível e que tenham resultados de IFD, Prova Biológica (PB) ou PCR positivos para raiva. Por fim, pode-se confirmar por critério clínico epidemiológico paciente com quadro neurológico agudo, com encefalite, que apresente formas de hiperatividade, seguido de síndrome paralítica com progressão para coma, sem possibilidade de diagnóstico laboratorial, mas com antecedente de exposição a uma provável fonte de infecção (8).

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

Todos os casos suspeitos de raiva devem ser investigados imediatamente ou em até 72 horas após a notificação; além disso, é importante que seja seguido um roteiro de investigação conforme a figura 6. É fundamental a coleta de dados clínicos e epidemiológicos que irão subsidiar a confirmação ou descarte dos casos suspeitos. Desta forma, se subsidia a adoção de medidas de prevenção e controle de forma mais oportuna, com objetivo de evitar novos casos.

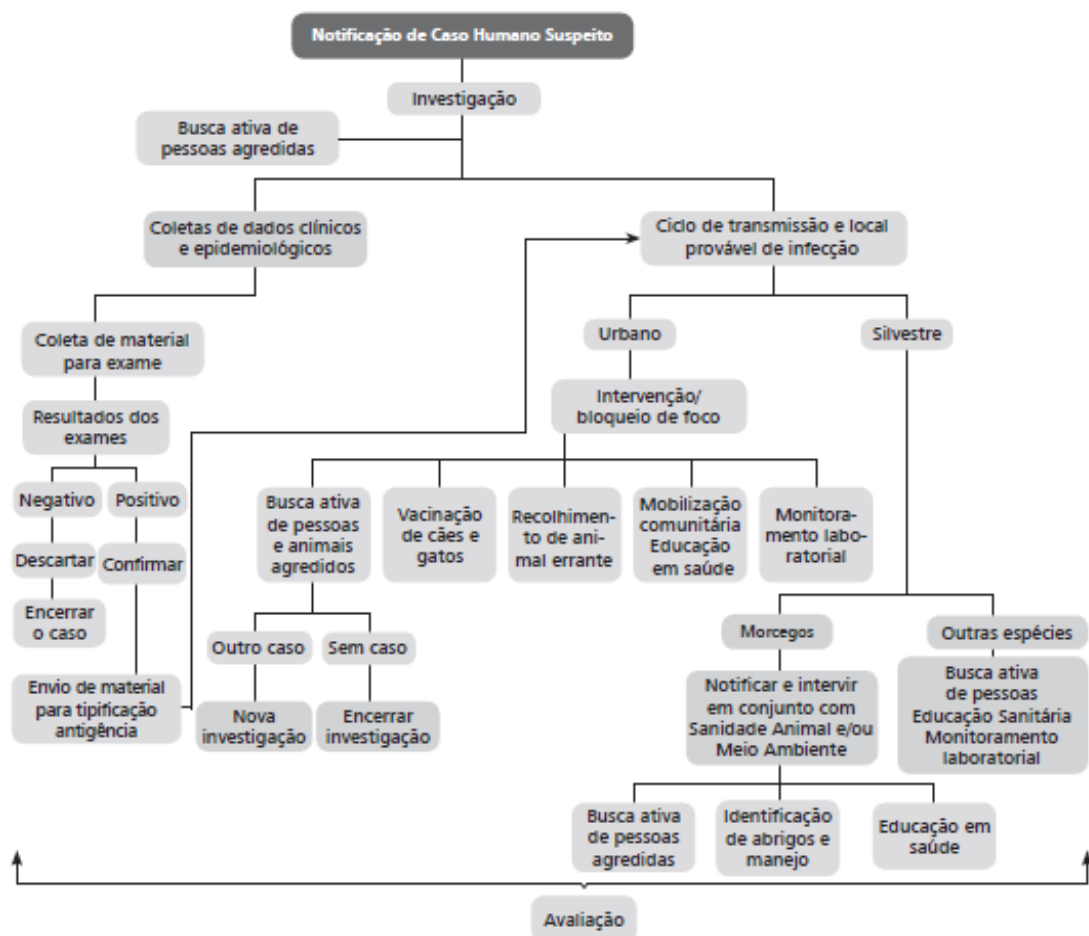


Figura 7. Roteiro para investigação de Raiva Humana
 Fonte: Guia de Vigilância em saúde, volume 3. Brasil, Ministério da Saúde

A identificação da área onde ocorreu a transmissão é importante para direcionar a continuidade do processo de investigação e a extensão das medidas de vigilância e controle imediatas. Não se devem aguardar os resultados dos testes laboratoriais para desencadear as medidas de controle e outras atividades de investigação, embora tais resultados sejam imprescindíveis para confirmação de casos e para nortear o encerramento das investigações, as quais devem ser feitas por relatório de investigação(8)

3. OBJETIVOS

Geral

Descrever o perfil epidemiológico da raiva humana no Brasil no período de 2000 a 2017.

Específicos

Caracterizar os casos segundo pessoa, lugar e tempo.

Calcular a incidência e possíveis tendências.

Caracterizar os casos segundo variáveis sociodemográficas, antecedentes epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e de atendimento.

4. MÉTODOS

Estudo descritivo retrospectivo do tipo série de casos de raiva humana registrados no Brasil, no período de 2000 a 2017.

Foram utilizados como fonte de dados: o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) e registros do Grupo Técnico de Raiva da Unidade Técnica de Vigilância de Zoonoses do Ministério da Saúde GT-Raiva/CGDT/MS.

No estudo foram descritas variáveis sociodemográficas como: Unidade da Federação de residência, município de residência, zona de residência, idade e sexo. Variáveis antecedentes epidemiológicos como: período de incubação, tipo de exposição ao vírus rábico, localização da lesão, se teve antecedentes de profilaxia antirrábica, se houve completude da profilaxia e espécie animal agressor. Variáveis de atendimento (se ocorreu hospitalização, período de internação, sinais e sintomas, diagnóstico laboratorial, e variante tipificada)

Para cálculo do período de incubação foram utilizadas as variáveis data de agressão e data de início de sintomas. Para a análise dos dados descritivos foram utilizadas frequências simples e relativas e medidas de tendência central. Os softwares utilizados foram TabWin 32, Epiinfo 7.1 e Microsoft Excel 2010.

Para cálculo da incidência foi dividido o período de estudo de 18 anos em três partes; como denominador, se utilizou a população com base na média entre os dois anos do meio de cada período, considerada a população média do Brasil no período

de estudo, com base na população estimada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

A tendência foi demonstrada levando em conta o período do estudo, com todas as espécies agressoras juntas e depois, com o morcego como animal envolvido. Foram contabilizados os casos que internaram e os que fizeram uso de biopterina no tratamento de pacientes com diagnóstico de raiva, e descrito os dias de internamento e se fez profilaxia pós-exposição.

Foi dispensada a apreciação Comitê de Ética em Pesquisa, conforme resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Dispensando a apreciação de comitê de ética em pesquisa, conforme artigo 1º, parágrafo único, incisos V e VII da resolução nº. 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde. O banco de dados foi pedido via lei de informação ao Ministério da Saúde, limpo e não nominal

5. RESULTADOS

5.1 MANUSCRITO SUBMETIDO

Desafios da raiva humana no Brasil do século XXI: análise do perfil epidemiológico de 2000 a 2017.

Challenges of human rabies in Brazil in the 21st century: analysis of the epidemiological profile, 2000-2017.

Retos de la rabia humana en el Brasil em el siglo XXI: análisis del perfil epidemiológico de 2000 a 2017.

Título Resumido: Raiva humana no Brasil

Summary Title: Human rabies in Brazil

Título Resumido: Rabia humana en Brasil

Alexander Vargas^{1,2}, Alessandro Pecego Martins Romano^{1,3}, Edgar Merchán-Hamann²

1. Ministério da Saúde – Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis (CGDT).

2. Universidade de Brasília (UnB) – Departamento de Saúde Coletiva

3. Universidade de Brasília (UnB) – Faculdade de Agronomia e Veterinária (FAV)

Resumo

Objetivos: Descrever o perfil epidemiológico da raiva humana no Brasil, no século XXI. **Métodos:** Estudo descritivo retrospectivo do tipo série de casos de raiva humana registrados de 2000 a 2017. Foi calculada a taxa de incidência de raiva na população. **Resultados:** Foram registrados 188 casos humanos, predominando homens (66,5%); residentes em áreas rurais (67,0%) e menores de 15 anos de idade (49,8%); a mordedura foi a exposição mais frequente (81,6%). A maioria dos casos (85,6%) ocorreu no período de 2000-2008, 45,7% envolvendo cães e 43,6% morcegos hematófagos. Destes, 85,1% decorreram de cinco surtos ocorridos em

populações ribeirinhas do norte do país, entre 2004 e 2005. De 2009 a 2017, foram registrados 27 casos (14,4%); destes, 40,7% envolveram agressão por cães, 29,6% morcegos, 14,8% macacos e 11,1% gatos. O período de incubação mediano foi 50 dias (mín 11-máx 290) e predominaram sinais clínicos de febre (92,6%), agitação (85,2%), parestesia (66,7%), disfagia e paralisia (51,9%). Houve confirmação laboratorial em ~80,0% e 24,0% tiveram identificação da variante viral, predominando Agv3 de morcego, três deles transmitidos por gato. Do total, ~30,0% fizeram profilaxia inoportuna com pelo menos uma dose vacina, em média, 44 dias após a exposição. Desde a implantação do protocolo de Recife, em 2008, foram tratados 13 pacientes e dois deles sobreviveram. **Conclusão:** Houve declínio na taxa de incidência. É necessário fazer análises de risco de populações vulneráveis à espoliação de morcegos hematófagos para implantação da profilaxia de pré-exposição antirrábica. A profilaxia pós-exposição precisa melhorar e também rediscutir o protocolo de Recife.

Palavras chaves: Raiva, epidemiologia, prevenção, profilaxia, série de casos.

Abstract

Objectives: To describe the epidemiological profile of human rabies in Brazil in the 21st century. **Methods:** Retrospective descriptive study of the series of cases of human rabies recorded from 2000 to 2017. The incidence rate of rabies in the population was calculated. **Results:** There were 188 human cases, predominantly men (66.5%); residents in rural areas (67.0%) and children under 15 years of age (49.8%); the bite was the most frequent exposure (81.6%). The majority of cases (85.6%) occurred in the period 2000-2008, 45.7% involving dogs and 43.6% hematophagous bats. Of these, 85.1% occurred from five outbreaks in riverside populations in the north of the country between 2004 and 2005. From 2009 to 2017, there were 27 cases (14.4%); of these, 40.7% involved dog aggression, 29.6% bats, 14.8% monkeys and 11.1% cats. The median incubation period was 50 days (min 11-max 290) and clinical signs of fever (92.6%), agitation (85.2%), paraesthesia (66.7%), dysphagia and paralysis were predominant (51, 9%). There was laboratory confirmation in ~ 80.0% and 24.0% had identification of the viral variant, predominating bat Agv3, three of them transmitted by cat. Of the total, ~ 30.0% did untimely prophylaxis with at least one vaccine dose, on average, 44 days after

exposure. Since the implementation of the Recife protocol, 2008, 13 patients were treated and two survived. **Conclusion:** There was a decline in the incidence rate. It is necessary to carry out risk analyzes of populations vulnerable to the spoliation of hematophagous bats for implantation of anti-rabies pre-exposure prophylaxis. Post-exposure prophylaxis needs to improve and rediscover the Recife protocol.

Keywords: Rabies, epidemiology, prevention, prophylaxis, case series.

Resumen

Objetivos: Describir el perfil epidemiológico de la rabia humana en Brasil, en el siglo XXI. **Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo del tipo de casos de rabia humana registrados de 2000 a 2017. Se calculó la tasa de incidencia de rabia en la población. **Resultados:** Se registraron 188 casos humanos, predominando hombres (66,5%); residentes en áreas rurales (67,0%) y menores de 15 años de edad (49,8%); la mordida fue la exposición más frecuente (81,6%). La mayoría de los casos (85,6%) ocurrieron en el período 2000-2008, el 45,7% involucrando perros y el 43,6% murciélagos hematófagos. De estos, el 85,1% se produjo de cinco brotes ocurridos en poblaciones ribereñas del norte del país, entre 2004 y 2005. De 2009 a 2017, se registraron 27 casos (14,4%); de éstos, el 40,7% involucró agresión por perros, 29,6% murciélagos, 14,8% monos y 11,1% gatos. El período de incubación mediano fue de 50 días (mín 11-max 290) y predominó signos clínicos de fiebre (92,6%), agitación (85,2%), parestesia (66,7%), disfagia y parálisis (51, 9%). Se observó una confirmación de laboratorio en el 80,0% y el 24,0% tuvo identificación de la variante viral, predominando Agv3 de murciélago, tres de ellos transmitidos por gato. Del total, el 30,0% hizo profilaxis inoportuna con al menos una dosis vacuna, en promedio, 44 días después de la exposición. Desde la implantación del protocolo de Recife, 2008, fueron tratados 13 pacientes y dos de ellos sobrevivieron. **Conclusión:** Hubo declinación en la tasa de incidencia. Es necesario hacer análisis de riesgo de poblaciones vulnerables a la expoliación de murciélagos hematófagos para implantación de la profilaxis de preexposición antirrábica. La profilaxis post-exposición necesita mejorar y también discutir el protocolo de Recife.

Palavras chave: Rabia, epidemiología, prevención, profilaxis, serie de casos.

Introdução

A Raiva é uma zoonose causada por vírus RNA, da família Rhabdoviridae, do gênero *Lissavirus* (1) e se caracteriza com uma encefalite de progressão aguda e geralmente letal. Todos os mamíferos são suscetíveis ao vírus da raiva, sendo possíveis transmissores. A sua transmissão ocorre ao ser humano pela inoculação do vírus presente na saliva de animal infectado, principalmente pela mordedura (2).

O período de incubação mais comum é entre 20 e 90 dias, embora possa variar de uma semana a um ano (3), dependendo do local de porta de entrada, da carga viral inoculada e da proximidade com o cérebro e troncos nervosos (2). Os sinais e sintomas mais comuns são mal-estar geral, aumento de temperatura, anorexia, cefaleia, náuseas, odinofagia, irritabilidade, inquietude e sensação de angústia. A infecção progride, surgindo manifestações de ansiedade e hiperexcitabilidade crescentes, febre, delírios, espasmos musculares involuntários generalizados, hidrofobia, aerofobia e convulsões, coma até a morte (4).

Há quatro ciclos epidemiológicos na transmissão da raiva: ciclo urbano (representados pelos cães e gatos), o ciclo aéreo (que envolve morcegos), o ciclo rural (relacionado aos animais de produção), e o ciclo silvestre, formado por saguis, cachorros do mato, raposas, guaxinins, além de outros animais silvestres(5)

A prevenção da raiva humana se baseia no uso da vacina e do soro em humanos expostos a animais suspeitos de estarem infectados (2,6). A prevenção primária inclui campanhas de vacinação canina que visam manter altas coberturas vacinais em países endêmicos (7). Apesar da altíssima taxa de letalidade, há relatos de poucos sobreviventes que fizeram uso de antivirais e um suporte hospitalar adequado (8). No Brasil, vem sendo utilizado o protocolo de Recife, que tem como objetivo orientar o manejo clínico de pacientes suspeitos de raiva, na tentativa de curar a doença e reduzir a mortalidade (9).

A raiva está presente em mais de 150 países. Aproximadamente 59.000 pessoas morrem por raiva ao ano em todo o mundo, principalmente na Ásia e África. Na América Latina, houve uma redução de casos de raiva humana transmitida por cães de 250 em 1990 para menos de 10 em 2010 (2). No Brasil, entre 1980 e julho de 2012 foram registrados 1.457 casos de raiva humana, os quais ocorreram

predominantemente em ambientes urbanos, principalmente por variantes caninas AgV2 do vírus. Nos últimos anos, houve um incremento de casos de raiva humana com morcegos envolvidos no território brasileiro (10).

A raiva foi elencada como uma das doenças negligenciadas e relacionadas à pobreza, sendo prioridade seu controle, segundo a Organização Panamericana de Saúde (OPAS) (11). Desta forma, destaca-se a importância de descrever o perfil dos casos de raiva humana registrados no Brasil no período de 2000 a 2017 e as mudanças epidemiológicas mais recentes.

Materiais e métodos

Foi realizado um estudo descritivo retrospectivo do tipo série de casos de raiva humana registrados no Brasil, no período de 2000 a 2017. Foram utilizados como fonte de dados: o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) e registros do Grupo Técnico de Raiva da Unidade Técnica de Vigilância de Zoonoses do Ministério da Saúde GT-Raiva/CGDT/MS.

No estudo foram descritas: variáveis sociodemográficas, como unidade da federação de residência, município de residência, zona de residência (urbana ou rural), idade e sexo; variáveis de antecedentes epidemiológicos, como: período de incubação, tipo de exposição ao vírus rábico, localização da lesão, antecedentes de profilaxia antirrábica, completude da profilaxia e espécie animal agressora; e variáveis de atendimento e diagnóstico (hospitalização, período de internação, sinais e sintomas, diagnóstico laboratorial e variante tipificada)

Para cálculo do período de incubação foi utilizada a diferença entre as variáveis de data de agressão e a data de início de sintomas. Para a análise dos dados descritivos foram utilizadas frequências simples e relativas e medidas de tendência central. Os softwares utilizados foram TabWin 32, Epiinfo 7.1 e Microsoft Excel 2010.

Para cálculo da taxa de incidência, foi dividido o período de estudo de 18 anos em três diferentes períodos, sendo: o 1º período considerado “**Inicial**” (entre 2000 e 2005); o 2º período “**Intermediário**” (entre 2006 e 2011) e o 3º período considerado “**Recente**” (entre 2011 e 2017). Como denominador, utilizou-se a

população com base na média entre os dois anos do meio de cada período considerada a população média do Brasil no período de estudo, com base na estimativa de população do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

A tendência foi demonstrada levando em conta o período do estudo, com todas as espécies agressoras juntas e depois desagregando os dados por espécie animal envolvida. Foram contabilizados os dados de internamento; uso de biopterina no tratamento de pacientes e se fez profilaxia pós-exposição antirrábica.

Foi dispensada a apreciação Comitê de Ética em Pesquisa, conforme resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Dispensando a apreciação de comitê de ética em pesquisa, conforme artigo 1º, parágrafo único, incisos V e VII da resolução nº. 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde. O banco de dados foi pedido via lei de informação ao Ministério da Saúde, limpo e não nominal.

Resultados

No Brasil, no período de 2000 a 2017 foram registrados 188 casos de raiva humana. O predomínio de casos foi registrado na região Nordeste, com 102 casos (55,0%), seguido de região Norte, com 66 casos (34,0%), sendo os estados de maior frequência, o Maranhão 55 (30,0%), Pará 45 (24,0%) e o Ceará 17 (9,0%). Quanto à distribuição, observou-se redução do número de casos registrados, embora com manutenção de maiores frequências nas regiões Norte e Nordeste (Figura 1).

Destacou-se nos registros, quatro casos de raiva humana com exposição a cães em regiões da fronteira do Brasil com a Bolívia e o Peru. Os casos foram registrados nos municípios de Assis Brasil-AC (Brasil / Peru) em 2000; São Francisco do Guaporé-RO (Brasil / Bolívia) em 2001; Xapuri-AC (Brasil / Bolívia) em 2004, e em Corumbá-MS (Brasil / Bolívia) em 2015, conforme (Figura 1).



Figura 1 – Distribuição espacial dos casos de raiva humana registrados no Brasil, 2000 a 2017.

Fonte: SVS

Do total de casos, 125 (66,5%) eram do sexo masculino, residentes em zona rural 126 (67,0%) e a idade variou de um a 82 anos (média = 20,9; mediana = 14,5 anos). Foi observado que a faixa etária mais acometida foi a menor de 15 anos, 49,8% do total. O tipo de exposição mais registrado nas notificações foi por mordedura de animal, em 154 casos (81,9%), com a localização em múltiplos locais, 40 (21,2%); nos pés, 38 (20,2%) e nas mãos, 32 (17,0%) (Tabela 1).

Tabela 1.- Distribuição (nº e %) das variáveis sociodemográficas, tipos de exposição e localização das agressões registradas dos casos de raiva humana, no Brasil, de 2000 a 2017.

Variáveis	n	%
Faixa etária (anos)	188	100,0
< 1 ano	0	0
1 - 4 anos	25	13,0
5 - 9 anos	33	17,6
10 - 14 anos	36	19,0
15 - 19 anos	16	8,6
20 - 34 anos	37	19,8
35 - 49 anos	24	13,0
50 - 64 anos	15	8,0
> 64 anos	2	1,0
Sexo	188	100,0
Masculino	125	66,5
Feminino	63	33,5
Zona de residência	188	100,0
Rural	126	67,0
Urbana	62	33,0
Exposição	188	100,0
Mordedura	154	81,9
Arranhadura	12	6,4
Lambadura	6	3,2
Mordedura/arranhadura	6	3,2
Contato indireto	1	0,5
Ignorado	8	4,3
Desconhecido	1	0,5
Localização	188	100,0
Múltiplos locais	40	21,2
Pé	38	20,2
Mãos	32	17,0
Membros inferiores	27	14,4
Cabeça	21	11,2
Membros superiores	15	8,0
Tronco	3	1,6
Mucosas	2	1,1
Ignorado	10	5,3

Foi mais frequente o número de casos no período de 2000-2008 161 (85,6%). Destes, 75 (46,6%) envolveram cães e 74 (46,9%) morcegos, dos quais 63 (85,1%) ocorreram entre 2004 e 2005 devido a três surtos. No período de 2009-2017 ocorreram 27 casos (14,4%), 11 (40,7%) envolvendo cães, seguidos de oito por

morcegos (29,6%), quatro por macacos (14,8%) e três por gatos (11,1%), sendo que estes com variante V3 de morcego hematófago. No ano de 2017, houve também um surto de raiva humana com três casos que tiveram quirópteros envolvidos na transmissão. De modo geral, nesta série de casos houve uma redução na taxa de incidência a partir do ano 2007 (Figura 2).

Quando avaliados apenas os casos com referência de exposição a morcegos, foi observado que houve redução significativa na taxa de incidência. Entretanto, se na análise são retirados os períodos considerados de surto, com números superior a 10 casos (2004 e 2005), observa-se que não houve mudança significativa na inclinação da curva, apesar de um aumento no último ano decorrente do surto de 2017.

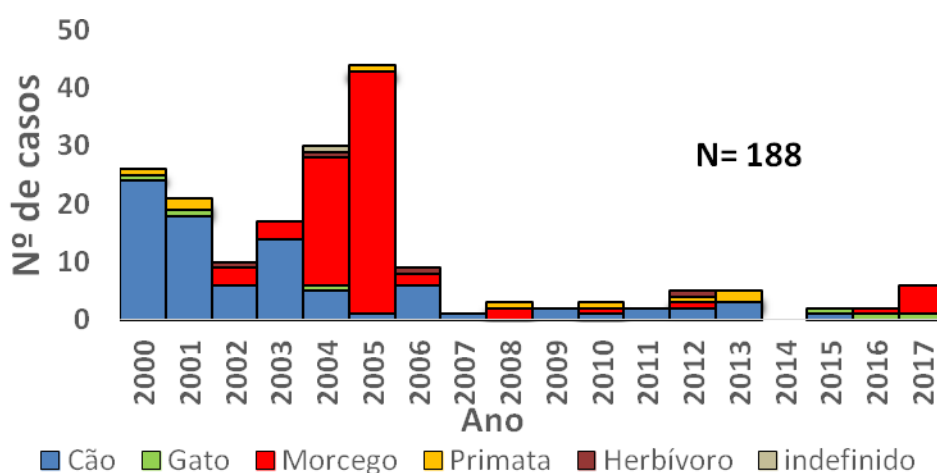


Figura 2 – Distribuição dos casos de raiva humana registrados no Brasil, 2000 a 2017, por espécie animal envolvida e ano.

Fonte: SVS/MS

Quanto ao coeficiente de incidência, nota-se uma diminuição ao longo do tempo. Parte-se de patamares de 0,842 casos de raiva por 100 mil habitantes entre 2000 e 2005, passando a declinar para 0,0105 casos / 100 mil hab. de 2006 a 2011 e leve diminuição entre 2012 e 2017, atingindo 0,0098 / 100 mil hab. (Figura 3).

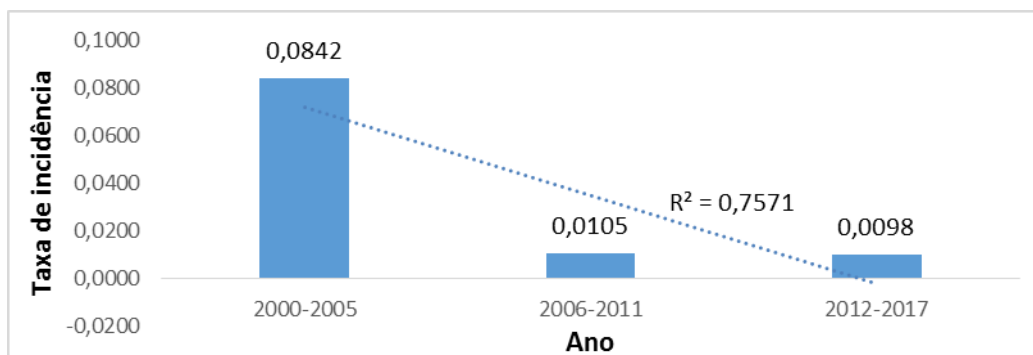


Figura 3 – Taxa de incidência de raiva humana registrada no Brasil, 2000 a 2017.

Fonte: SVS/MS

Os sinais e sintomas predominantes registrados foram febre (92,6%), agitação (85,2%), parestesia (66,7%), disfagia e paralisia (51,9%). Destaca-se que dados de sinais e sintomas estavam disponíveis apenas a partir dos registros do ano de 2007, uma vez que anteriormente a ficha do sistema de informação não incluía essas variáveis. Quanto ao período de incubação, no total de casos de raiva humana chegou-se à mediana de 50 dias (mínimo = 11; máximo = 290). No entanto tal período parece variar conforme o animal envolvido: para o cão, a mediana foi de 57 dias (mín = 11; máx = 290), nos casos com exposição a morcegos, a mediana diminuiu para 39 dias (mín = 16; max = 244) (Tabela 2).

Entre os casos registrados no período, 150 (79,8%) foram confirmados por critérios laboratoriais, sendo que para 46 (24,0%) foi possível identificar a variante viral. Das variantes detectadas, a mais comum foi a Agv3 de morcego, presente em 27 casos (59,0%), incluindo três foram sabidamente transmitidos por gatos. A mediana de dias de internação foi de 6,5 dias (mín = 0; máx = 120) (Tabela 2).

Tabela 2. – Distribuição (nº e %) dos casos de raiva humana registrados segundo tipo de diagnóstico, variante, sinais e sintomas, período de incubação por espécie animal envolvida e dias de internamento. Brasil, de 2000 a 2017.

N=188		
Tipo de diagnóstico	n	%
Laboratorial	150	79,8
Clínico epidemiológico	20	10,6
Clínico	18	9,6
N= 46 (24,0%)		
Tipo de variante	n	%
AgV3	27	59,0%
AgV2	15	32,6%
AgV Específica Primata	3	6,5%
AgV1	1	2,2%
N=30		
Sinais e Sintomas	n	%
Febre	25	92,6
Agitação	23	85,2
Parestesia	18	66,7
Paralisia	14	51,9
Hidrofobia	9	33,3
Aerofobia	6	22,2
Vômito	6	22,2
Dificuldade deambular	5	18,5
Sialorreia	5	18,5
Cefaleia	5	18,5
Dor local	4	14,8
Alucinação	3	11,1
Fotofobia	2	7,4
Périodo de incubação em dias		N
Geral		N=163/188
Mediana		Min-Max
50		11 - 290
Cão		N=73/160
Mediana		Min-Max
57		11 - 290
Morcego		N=72/160
Mediana		Min-Max
39		16 - 244
Dias de internamento em dias		N
Mediana		Min-Max
10		1 - 120

Da totalidade dos casos, 56 (29,8%) fizeram profilaxia com pelo menos uma dose de vacina, mas todos sem de modo inoportuno, com média de 44 dias (DP 37)

após agressão. A partir de 2008, houve 13 tentativas de tratamento para raiva no Brasil, quando foi utilizado o Protocolo de Recife, sendo que dois sobreviveram com sequelas neurológicas, o que resultou em uma taxa de sucesso de 2/13.

Em 2017 ocorreu um surto na comunidade ribeirinha de nome Tapira, localizada às margens do Rio Unini- Barcelos, no estado do Amazonas. Os acometidos foram três irmãos moradores de reserva extrativista, área rural, todos com histórico de várias espoliações por morcegos com um período de incubação médio de aproximadamente 90 dias. O primeiro e o segundo casos confirmados não fizeram uso de profilaxia antirrábica e evoluíram a óbito. O terceiro caso fez uso inoportuno de soro antirrábico e três doses de vacina e foi submetido ao Protocolo de Recife e sobreviveu com sequelas neurológicas severas.

Discussão

No Brasil, nos últimos anos, observa-se uma diminuição da taxa de incidência de casos de raiva humana, apesar de ainda ocorrerem casos entre os quais tem se destacado a participação dos morcegos envolvidos na exposição. A redução da taxa de incidência de casos humanos, em parte, deve-se a políticas públicas de vacinação antirrábica canina, assim como às ações de profilaxia adequada a todo indivíduo exposto a animais possíveis transmissores de raiva. Tais medidas são preconizadas e consolidadas na prevenção da enfermidade em humanos pela Organização PanAmericana de Saúde (OPAS)(12).

Nos últimos anos, observou-se no Brasil, uma frequência maior dos casos relacionados ao ciclo silvestre, tornando-se esse um desafio para o controle e a vigilância, dado o contexto epidemiológico complexo (13). Vale salientar que houve alteração no perfil epidemiológico da raiva humana na primeira década dos anos 2000, devido aos avanços no controle do ciclo urbano e a expansão do ciclo silvestre (14).

Estes resultados convergem com trabalhos descritos no Equador em 2016(15) e Peru em 2009(16) que demonstram uma diminuição dos casos de raiva humana urbana, porém apresentando casos relacionados a morcegos, o que poderia definir uma tendência semelhante à registrada no Brasil. Entretanto, os desafios para o enfrentamento dos impactos da raiva são evidenciados quando observados os resultados de estudos na Índia em 2016(17), China(18) e África do Sul(19), que apresentam dificuldades para o controle da doença, na medida em que não diminuem a taxa de incidência da doença de forma contínua.

O perfil definido nos dados aqui analisados mostra o predomínio em crianças e adolescentes e no gênero masculino, assemelhando-se ao perfil relatado na Índia (17) e nos Estados Unidos (20), onde crianças e homens parecem ser mais expostos ao vírus rábico. Porém, esses dados divergem de estudo realizado no Sri Lanka(21) que teve uma mediana de idade acima dos 40 anos, que pode estar relacionada a aspectos dos fatores de risco em cenários locais, como priorizar a profilaxia em crianças/adolescentes e educação em saúde nas escolas.

A série histórica no Brasil, ainda que indique redução da taxa de incidência, mostra o incremento de casos na zona rural, muito provavelmente dado a contribuição dos surtos com exposição aos morcegos hematófagos na Região Amazônica no Brasil (22,23), assim como já registrado no Peru (16).

Quanto ao animal envolvido na exposição, observou-se ao longo dos anos uma redução do número de casos com exposição aos cães e um aumento de casos com exposição a morcegos, assim como com exposição a diferentes animais silvestres. Estes resultados são compatíveis com os esforços realizados pelos países da América Latina voltados para diminuição de casos de raiva humana transmitidos por cães (7,11,14). Em contrapartida a manutenção de casos de raiva por cães, principalmente na Ásia e na África, revela as dificuldades e desafios para programas sanitários de sucesso (2,17,18,21,24), onde a cobertura vacinal antirrábica canina efetiva e a profilaxia pós-exposição oportuna e completa são fundamentais para diminuir a incidência da doença.

Os sinais e sintomas predominantes neste trabalho, febre, parestesia, paralisia e agitação, são muito parecidos com os relatados em estudo realizado no Congo (24), mas diferem na frequência de outros trabalhos na África do Sul (19) e Estados Unidos (20), onde a hidrofobia e a sialorreia foram mais frequentes. Destaca-se na literatura a diversidade de sinais e sintomas envolvidos na

enfermidade, possivelmente atribuíveis à diversidade genética, antigênica, de hospedeiros e mecanismos de transmissão, assistência médica; profilaxia e tratamento que podem interagir na fisiopatogenia da doença. O período de incubação foi quase duas vezes maior que no estudo realizado na Índia, mas muito parecido com da África do Sul (19), onde foi 54 dias, enquanto que nos Estados Unidos (20) foi muito maior, 84 dias. O período de internamento apresentou mediana de 10 dias, demonstrando-se elevado quando comparado com outros trabalhos com mediana de internamento de dois dias (24).

A grande maioria dos casos foi confirmada por critério laboratorial, mas somente um quarto dos casos teve a variante viral tipificada, o que ocorreu mais frequentemente nos últimos 10 anos, sugerindo a melhoria do suporte laboratorial. Outros estudos tiveram 100% de tipificação da variante genética (19,20), revelando importante dificuldade no sistema nacional de vigilância e do seu apoio laboratorial, que requer esforços para sua melhoria. A caracterização da variante viral é importante, pois ajuda no entendimento epidemiológico da raiva no Brasil, o que contribuirá nas tomadas de decisão da gestão.

O estudo apresenta limitações de viés de informação uma vez que é uma fonte de dados secundários, o que pode incluir imprecisão nas suas estimativas. De fato, as variáveis clínicas passaram a ser registradas somente a partir de 2007.

A profilaxia correta e oportuna é fundamental para evitar novos casos de raiva. Mais recentemente, algumas iniciativas da tentativa de tratamento humano da raiva, conforme o Protocolo de Recife, baseado no tratamento de Milwaukee de 2005 (6)(25). O mesmo tem sido aplicado no Brasil, onde já há relato da primeira cura humana alcançada no país (8,26); e mais recentemente houve novo caso com êxito no estado do Amazonas, cujo paciente permanece vivo até os dias atuais. Essa alternativa de tratamento precisa ser rediscutida no Brasil, sugere-se fazer uma avaliação das experiências obtidas, de forma que no momento que surjam novos casos passíveis de tentativa de tratamento, tenha padronização e saiba o que e como fazer. Todavia, seria fundamental não precisar recorrer às alternativas de tratamento do caso declarado, uma vez que o caminho a ser seguido é da prevenção adequada e da profilaxia oportuna e completa. Simultaneamente permanecem como ações indispensáveis as campanhas de vacinação canina, profilaxia, monitoramento ambiental de variantes. Vale ressaltar a importância e o

melhor entendimento dos casos de raiva humana por transmissão de “spill over”, sendo este um desafio a ser enfrentado de forma que evitemos novos casos

Por fim, é necessário fazer análises de risco das populações vulneráveis que estão mais expostas ao vírus rábico, principalmente em regiões distantes e de difícil acesso à assistência médica; e como possível solução a vacinação pré-exposição antirrábica, melhorias habitacionais para populações ribeirinhas da Amazônia Legal, além de contínuo investimento em educação em saúde da população exposta, agentes comunitários e de endemias em saúde.

Contribuição dos autores

Vargas A. participou da concepção e delineamento do estudo, análise e interpretação dos dados, discussão dos resultados e redação do artigo.

Romano, A.P.M, participou do delineamento do estudo, análise e interpretação dos dados, discussão e redação do artigo.

Merchan-Hamann, E. participou do delineamento do estudo, análise e interpretação dos dados, discussão, redação do artigo e orientou o trabalho.

Referências

1. Devleesschauwer B, Aryal A, Sharma BK, Ale A, Declercq A, Depraz S, et al. Epidemiology, Impact and Control of Rabies in Nepal: A Systematic Review. Rupprecht CE, editor. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2016 Feb 12;10(2):e0004461. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0004461>
2. WHO. World Health Organization. What is rabies? [Internet]. 2018. Available from: <http://www.who.int/rabies/about/en/>
3. Malerczyk C, DeTora L, Gniel D. Imported human rabies cases in Europe, the United States, and Japan, 1990 to 2010. J Travel Med. 2011;18(6):402–7.
4. WHO. World Health Organization. WHO Expert Consultation on Rabies [Internet]. Third repo. 2018. 184 p. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272364/9789241210218-eng.pdf?ua=1>
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Raiva. In: Guia de Vigilância em Saúde: volume 3. 1ª edição. Brasília-DF: Ministério da Saúde; 2017. p. 645–70.
6. WHO. World Health Organization. WHO Expert Consultation on

Rabies. Third repo. 2018. 184 p.

7. Vigilato MAN, Clavijo A, Knobl T, Silva HMT, Cosivi O, Schneider MC, et al. Progress towards eliminating canine rabies: policies and perspectives from Latin America and the Caribbean. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* [Internet]. 2013;368(1623):20120143–20120143. Available from: <http://rstb.royalsocietypublishing.org/cgi/doi/10.1098/rstb.2012.0143>

8. Rupprecht CE, Kuzmin I V. Why we can prevent, control and possibly treat – but will not eradicate – rabies. *Future Virol* [Internet]. 2015;10(5):517–35. Available from: <http://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fvl.15.26>

9. BRASIL. Protocolo para Tratamento de Raiva Humana no Brasil. *Epidemiol Serv Saude* [Internet]. 2009;18(4):385–94. Available from: <http://scielo.iec.pa.gov.br/pdf/ess/v18n4/v18n4a08.pdf>

10. Veronesi S, Focaccia R. *Tratado de Infectologia*. 5th ed. Rio de Janeiro, RJ: Atheneu; 2015. 2600 p.

11. Schneider MC, Aguilera XP, da Silva Junior JB, Ault SK, Najera P, Martinez J, et al. Elimination of neglected diseases in Latin America and the Caribbean: A mapping of selected diseases. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(2).

12. Freire de Carvalho M, Vigilato MAN, Pompei JA, Rocha F, Vokaty A, Molina Flores B, et al. Rabies in the Americas: 1998-2014. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2018;12(3):e0006271. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0006271>

13. Brasil. Análise da situação epidemiológica da Raiva no Brasil, no período de 2011 a 2016 [Internet]. 2017 [cited 2017 Feb 8]. Available from: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/maio/27/Informe-epidemiol--gico-raiva.pdf>

14. Wada MY, Rocha SM, Maia-Elkhoury ANS. Situação da Raiva no Brasil, 2000 a 2009. *Epidemiol e Serviços Saúde* [Internet]. 2011;20(4):509–18. Available from: http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742011000400010&lng=en&nrm=iso&tlng=en

15. Ortiz-Prado E, Ponce-Zea J, Ramirez D, Stewart-Ibarra AM, Armijos L, Yockteng J, et al. Rabies Epidemiology and Control in Ecuador. *Glob J Health Sci* [Internet]. 2015;8(3):113. Available from: <http://www.ccsenet.org/journal/index.php/gjhs/article/view/48912>

16. Salmón-Mulanovich G, Vásquez A, Albújar C, Guevara C, Laguna-Torres A, Salazar M, et al. Human Rabies and Rabies in Vampire and Nonvampire Bat Species, Southeastern Peru, 2007. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2009 Aug;15(8):1308–10. Available from: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/15/8/08-1522_article.htm

17. Mani RS, Anand AM, Madhusudana SN. Human rabies in India: An audit from a rabies diagnostic laboratory. *Trop Med Int Heal*. 2016;21(4):556–63.

18. Guo D, Zhou H, Zou Y, Yin W, Yu H, Si Y, et al. Geographical Analysis of the Distribution and Spread of Human Rabies in China from 2005 to

2011. Schnell MJ, editor. PLoS One [Internet]. 2013 Aug 26;8(8):e72352. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0072352>

19. Weyer J, Szmyd-Potapczuk A V., Blumberg LH, Leman PA, Markotter W, Swanepoel R, et al. Epidemiology of human rabies in South Africa, 1983–2007. *Virus Res* [Internet]. Elsevier B.V.; 2011 Jan;155(1):283–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2010.10.023>

20. Noah DL, Drenzek CL, Smith JS, Krebs JW, Orciari L, Shaddock J, et al. Epidemiology of human rabies in the United States, 1980 to 1996. *Ann Intern Med*. 1998;128(11):922–30.

21. Matsumoto T, Ahmed K, Karunanayake D, Wimalaratne O, Nanayakkara S, Perera D, et al. Molecular epidemiology of human rabies viruses in Sri Lanka. *Infect Genet Evol* [Internet]. Elsevier B.V.; 2013;18(May):160–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2013.05.018>

22. Da Rosa EST, Kotait I, Barbosa TFS, Carrieri ML, Brandão PE, Pinheiro AS, et al. Bat-transmitted human rabies outbreaks, Brazilian amazon. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(8):1197–202.

23. Mendes WDS, Silva AAM Da, Neiva RF, Costa NM, Assis MS De, Vidigal PMO, et al. An outbreak of bat-transmitted human rabies in a village in the Brazilian Amazon. *Rev Saude Publica*. 2009;43(6):1075–7.

24. Muyila DI, Aloni MN, Lose-Ekanga MJ, Nzita JM, Kalala-Mbikay A, Bongo HL, et al. Human rabies: a descriptive observation of 21 children in Kinshasa, the Democratic Republic of Congo. *Pathog Glob Health* [Internet]. 2014;108(7):317–22. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/2047773214Y.0000000161>

25. Willoughby RE, Tieves KS, Hoffman GM, Ghanayem NS, Amlie-Lefond CM, Schwabe MJ, et al. Survival after Treatment of Rabies with Induction of Coma. *N Engl J Med*. 2005;352(24):2508–14.

26. Caicedo Y, Paez A, Kuzmin I, Niezgodá M, Orciari LA, Yager PA, et al. Virology, immunology and pathology of human rabies during treatment. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(5):520–8.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de todos os avanços tecnológicos e melhorias da profilaxia antirrábica e da vigilância da raiva, principalmente pelo controle da raiva urbana, ainda continuam acontecendo casos de raiva humana de forma esporádica no Brasil, os quais estão mais relacionados a variantes silvestres, principalmente de morcegos (*Desmodus rotundus*). É notória a diminuição da taxa de incidência de raiva no país,

porém não é admissível termos casos de raiva, principalmente por se tratar de uma doença imunoprevenível, não sendo aceitável falhas na assistência (profilaxia) em situações de exposição de risco à raiva.

Vale ressaltar a importância e o melhor entendimento dos casos de raiva humana por transmissão de “spill over”, sendo este um desafio a ser enfrentado de forma que evitemos novos casos.

É necessário fazer análises de risco das populações vulneráveis que estão mais expostas ao vírus rábico, principalmente em regiões distantes e de difícil acesso à assistência médica. Uma solução seria discutir e planejar um esquema de profilaxia de pré-exposição antirrábica para essas populações ribeirinhas da Amazônia Legal. Outro ponto relevante é o fortalecimento da vigilância, principalmente no que tange ao conhecimento da circulação viral no país, usando a inteligência e predição para evitar novos casos de raiva no Brasil.

Por fim, nota-se a necessidade de rediscutir o tratamento da raiva em humanos, ou seja, o protocolo de Recife, sendo necessário fazer uma avaliação das experiências, de forma que, no momento em que surjam novos casos passíveis de tentativa de tratamento, essa esteja padronizada e o Brasil saiba o que e como fazer. Todavia, com o conhecimento científico e a disponibilidade de tecnologias atuais, a profilaxia como prevenção sempre será mais eficaz para se evitar novos casos.

REFERÊNCIAS

1. Devleesschauwer B, Aryal A, Sharma BK, Ale A, Declercq A, Depraz S, et al. Epidemiology, Impact and Control of Rabies in Nepal: A Systematic Review. Rupprecht CE, editor. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2016 Feb 12;10(2):e0004461. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0004461>
2. Bassim SL, Rupprecht CE, Bleck TP. Rhabdoviruses. In: Principles and Practice of Infectious Diseases. 17th ed. Philadelphia; 2010. p. 2249–58.
3. WHO. World Health Organization. What is rabies? [Internet]. 2018. Available from: <http://www.who.int/rabies/about/en/>
4. Malerczyk C, DeTora L, Gniel D. Imported human rabies cases in Europe, the

- United States, and Japan, 1990 to 2010. *J Travel Med.* 2011;18(6):402–7.
5. WHO. World Health Organization. WHO Expert Consultation on Rabies. Third report. 2018. 184 p.
 6. Carnieli Junior P, Isabel Macedo C, Carnieli Jr P, Eduardo Brandão P, Travassos da Rosa ES, de Novaes Oliveira R, et al. Diagnosis of Human Rabies Cases by Polymerase Chain Reaction of Neck-Skin Samples. *BJID Brazilian J Infect Dis [Internet]*. 2006;1010(3415):341–5. Available from: www.bjid.com.br
 7. Kotait I, Carrieri ML, Takaoka NY. Raiva. *Tratado de infectologia*. Veronesi, R; Focaccia, R. 5ª Edição. ed. Atheneu, editor. 2009. 729-758 p.
 8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Raiva. In: *Guia de Vigilância em Saúde: volume 3. 1ª edição*. Brasília-DF: Ministério da Saúde; 2017. p. 645–70.
 9. Vigilato MAN, Clavijo A, Knobl T, Silva HMT, Cosivi O, Schneider MC, et al. Progress towards eliminating canine rabies: policies and perspectives from Latin America and the Caribbean. *Philos Trans R Soc B Biol Sci [Internet]*. 2013;368(1623):20120143–20120143. Available from: <http://rstb.royalsocietypublishing.org/cgi/doi/10.1098/rstb.2012.0143>
 10. Schneider MC, Aguilera XP, da Silva Junior JB, Ault SK, Najera P, Martinez J, et al. Elimination of neglected diseases in Latin America and the Caribbean: A mapping of selected diseases. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5(2).
 11. Brasil. Análise da situação epidemiológica da Raiva no Brasil, no período de 2011 a 2016 [Internet]. 2017 [cited 2017 Feb 8]. Available from: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/maio/27/Informe-epidemiol--gico-raiva.pdf>
 12. Wada MY, Rocha SM, Maia-Elkhoury ANS. Situação da Raiva no Brasil, 2000 a 2009. *Epidemiol e Serviços Saúde [Internet]*. 2011;20(4):509–18. Available from: http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742011000400010&lng=en&nrm=iso&tlng=en
 13. Adedeji A.O, Okonko IO, Eyarefe OD, Adedeji OB, Babalola ET, Ojezele MO, et al. An overview of rabies - History, epidemiology, control and possible elimination. *African J Microbiol Res [Internet]*. 2010;4(22):2327–38. Available from: <http://www.academicjournals.org/AJMR/PDF/Pdf2010/18 Nov/Adedeji et al.pdf>
 14. Steele JH, Fernandez PJ. History of Rabies and Global Aspects. In: Baer GM, editor. *The Natural History of Rabies*. 2nd ed. Florida: CRC Press; 1991. p. 1–26.
 15. Baer L, Xalostc HSM. *The History of Rabies*. 2007;
 16. Dalfardi B, Esnaashary M, Yarmohammadi H. Rabies in medieval Persian literature – the Canon of Avicenna (980–1037 AD). *Infect Dis Poverty [Internet]*. 2014;3(1):7. Available from: <http://idpjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/2049-9957-3-7>
 17. Smith KA. Louis Pasteur, the father of immunology? *Front Immunol.* 2012;3(APR):1–10.

18. Acha PN, Szyfres B. Zoonoses and communicable diseases common to man and animals: Volume II: Chlamydioses, rickettsioses, and viroses. PAHO Sci Tech Publ. 2003;v.2(580):408.
19. Johnson N, Aréchiga-Ceballos N, Aguilar-Setien A. Vampire bat rabies: Ecology, epidemiology and control. *Viruses*. 2014;6(5):1911–28.
20. Kotait E, Carrieri ML, Carnieli Jr, P, Castilho, J. G. Oliveira RN, Macedo, C. I.; Scheffer, K. C.; Achkar SM. Reservatórios silvestres do vírus da raiva: um desafio para a saúde pública. *Bol Epidemiológico Paul*. 2007;4(40):2–8.
21. CDC C for DC and P. How is rabies transmitted? [Internet]. 2018. Available from: <https://www.cdc.gov/rabies/transmission/index.html>
22. BRASIL.MINISTÉRIO DA SAÚDE. Raiva [Internet]. 1ª Edição. Brasília DF; 2008. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_diagnostico_laboratorial_raiva.pdf
23. CDC C for DC and P. The Path of the Rabies Virus [Internet]. The Virus Reaches the Brain. 2018. Available from: <https://www.cdc.gov/rabies/transmission/body.html>
24. Clavijo A, Carvalho MHF De, Orciari LA, Velasco-villa A, Ellison JA, Greenberg L, et al. An inter-laboratory proficiency testing exercise for rabies diagnosis in Latin America and the Caribbean. 2017;1–16.
25. WHO. World Health Organization. Diagnosis [Internet]. Rabies. 2018. Available from: http://www.who.int/rabies/about/home_diagnosis/en/
26. Deviatkin A. Development and Evaluation of a RT-qPCR Assay for Fast and Sensitive Rabies Diagnosis Development and evaluation of a RT-qPCR assay for fast and sensitive rabies diagnosis. *Diagnostic Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2018;90(1):18–25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2017.09.009>
27. Madhusudana SN, Subha S, Thankappan U, Ashwin YB. Evaluation of a Direct Rapid Immunohistochemical Test (dRIT) for Rapid Diagnosis of Rabies in Animals and Humans. 2012;27(October):299–302.
28. Schneider MC, Almeida GA, Souza LM, De Moraes NB, Diaz RC. Controle da raiva no Brasil de 1980 a 1990. *Rev Saude Publica*. 1996;30(2):196–203.
29. BRASIL.MINISTÉRIO DA SAÚDE. Normas Técnicas da Raiva Humana [Internet]. 2014. Available from: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2015/outubro/19/Normas-tecnicas-profilaxia-raiva.pdf>
30. Rupprecht CE, Briggs D, Brown CM, Franka R, Katz SL, Kerr HD, et al. Use of a reduced (4-dose) vaccine schedule for postexposure prophylaxis to prevent human rabies: recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR-2):1–9.
31. Medeiros R, Jusot V, Houillon G, Rasuli A, Martorelli L, Kataoka AP, et al. Persistence of Rabies Virus-Neutralizing Antibodies after Vaccination of Rural Population following Vampire Bat Rabies Outbreak in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(9):1–18.

32. Kessels JA, Recuenco S, Navarro-Vela AM, Deray R, Vigilato M, Ertl H, et al. Pre-exposure rabies prophylaxis: a systematic review. *Bull World Health Organ.* 2017;95(3):210–219C.
33. Sabino-Santos G, Maia FGM, Vieira TM, Muylaert RDL, Lima SM, Gonçalves CB, et al. Evidence of hantavirus infection among bats in Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2015;93(2):404–6.
34. Gilbert AT, Petersen BW, Recuenco S, Niezgodá M, Gómez J, Laguna-Torres VA, et al. Evidence of rabies virus exposure among humans in the Peruvian Amazon. *Am J Trop Med Hyg.* 2012;87(2):206–15.
35. Opinion A, Prophylaxis RRP, Areas HE. *Journal of Vaccines & Vaccination An Opinion on Routine Rabies Pre-Exposure Prophylaxis for Children in High Endemic Areas.* 2018;9(1):9–10.
36. Willoughby RE, Tieves KS, Hoffman GM, Ghanayem NS, Amlie-Lefond CM, Schwabe MJ, et al. Survival after Treatment of Rabies with Induction of Coma. *N Engl J Med.* 2005;352(24):2508–14.
37. BRASIL. Protocolo para Tratamento de Raiva Humana no Brasil. *Epidemiol Serv Saude* [Internet]. 2009;18(4):385–94. Available from: <http://scielo.iec.pa.gov.br/pdf/ess/v18n4/v18n4a08.pdf>
38. GT Henriques Filho, A Vasconcelos, Tomaz Christiano de A Rodney E. Willoughby E, Pacheco Caldas J, Lindemberg Martins Machado M, Desi de S. Passos Menezes R, Medeiros RRM. Protocolo de tratamento de raiva humana no Brasil [Internet]. Brasil, Ministério da Saúde. 2011. 44 p. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_tratamento_raiva_human_a.pdf
39. Zeiler FA, Jackson AC. Critical Appraisal of the Milwaukee Protocol for Rabies: This Failed Approach Should Be Abandoned. *Can J Neurol Sci.* 2015;43(1):44–51.
40. Jackson AC. Human Rabies: a 2016 Update. *Curr Infect Dis Rep.* 2016;18(11):1–6.
41. Rupprecht CE, Kuzmin I V. Why we can prevent, control and possibly treat – but will not eradicate – rabies. *Future Virol* [Internet]. 2015;10(5):517–35. Available from: <http://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fvl.15.26>
42. WHO. World Health Organization. Rabies. Epidemiology and burden of disease. 2018.
43. European Centre for Disease Prevention and Control. Rabies - Annual Epidemiological Report for 2015. In 2018. Available from: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2015-rabies.pdf
44. CDC C for DC and P. Rabies in the U.S. [Internet]. Map of United States Public Health Importance of Rabies. 2018. Available from: <https://www.cdc.gov/rabies/location/usa/index.html>
45. OPAS OP de la S. Rabies [Internet]. *Epidemiological Alert.* 2014. Available from: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=46&Itemid=40766&lang=en

46. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Situação Epidemiológica Raiva Humana. Raiva [Internet]. 2018 [cited 2018 May 31]. Available from: <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/raiva/situacao-epidemiologica>
47. Brasil. Ministério da Saúde. Funasa. manual_manejo_morcegos.pdf [Internet]. Ministério. Brasília-DF: 1998; 1998. 117 p. Available from: http://bibliotecadigital.puc-campinas.edu.br/services/e-books/manual_manejo_morcegos.pdf
48. Schneider MC, Burgoa CS, Aron J, Munoz B, Ruiz-Velasco S, Uieda W. Schneider.Potential Force of Infection.pdf. The American Society of Tropical Medicine and Hygiene.
49. Da Rosa EST, Kotait I, Barbosa TFS, Carrieri ML, Brandão PE, Pinheiro AS, et al. Bat-transmitted human rabies outbreaks, Brazilian amazon. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(8):1197–202.
50. Mendes WDS, Silva AAM Da, Neiva RF, Costa NM, Assis MS, Vidigal PMO, et al. An outbreak of bat-transmitted human rabies in a village in the Brazilian Amazon. *Rev Saude Publica*. 2009;43(6):1075–7.
51. Schneider MC, Romijn PC, Uieda W, Tamayo H, Silva DF da, Belotto A, et al. Rabies transmitted by vampire bats to humans: an emerging zoonotic disease in Latin America? *Rev Panam Salud Pública* [Internet]. 2009;25(3):260–9. Available from: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892009000300010&lng=en&nrm=iso&tlng=en
52. Stoner-Duncan B, Streicker DG, Tedeschi CM. Vampire Bats and Rabies: Toward an Ecological Solution to a Public Health Problem. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(6):8–12.

ANEXO A - FICHA DE NOTIFICAÇÃO E INVESTIGAÇÃO DE RAIVA HUMANA

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

Dados Gerais	1	Tipo de Notificação		2 - Individual		3	Data de Notificação																	
	2	Agravado(a)		RAIVA HUMANA			Código (CID10)		A 82.9															
	4	UF	5		Município de Notificação	Código (IBGE)																		
	6	Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)			Código		7		Data dos Primeiros Sintomas															
	8	Nome do Paciente				9			Data de Nascimento															
Notificação Individual	10	(ou) Idade		11		Sexo M - Masculino		12		Gravidez														
	1 - Hora		2 - Dia		3 - Mês		4 - Ano		1 - Não		2 - Sim	3 - Não se aplica												
	1 - Fêmea		2 - Macho		3 - Não se aplica		4 - Não		5 - Não se aplica		6 - Não se aplica													
	1 - 1º trimestre		2 - 2º trimestre		3 - 3º trimestre		4 - Não se aplica		5 - Não se aplica		6 - Não se aplica													
14	Escolaridade				15				Número do Cartão SUS	16		Nome da mãe												
1 - Não sabe ler e escrever		2 - Até 4ª série incompleta do EF (pré primário ou 1º grau)		3 - 4ª série completa do EF (pré primário ou 1º grau)		4 - 5ª série fundamental completa (pré primário ou 1º grau)		5 - Ensino médio incompleto (pré colegial ou 2º grau)		6 - Ensino médio completo (pré colegial ou 2º grau)		7 - Educação superior incompleta		8 - Educação superior completa		9 - Ignorado								
Dados de Residência	17	UF	18		Município de Residência	Código (IBGE)		19		Distrito														
	20	Bairro		21		Logradouro (rua, avenida, ...)		Código																
	22	Número	23		Complemento (apto., casa, ...)	24		Geo campo 1																
	25	Geo campo 2		26		Ponto de Referência	27		CEP															
	28	(DDD) Telefone		29		Zona	1 - Urbana		2 - Rural		3 - Periurbana		4 - Ignorado											
	30		País (se residente fora do Brasil)																					
	Dados Complementares do Caso																							
Atividade de Epidemiológicas	31		Data de Investigação		32		Ocupação																	
	33		Tipo de Exposição ao Vírus Rábico		1 - Sim		2 - Não		3 - Ignorado		4 - Amarelho		5 - Lambedura		6 - Mordedura		7 - Contato Indireto							
	34		Localização		1 - Sim		2 - Não		3 - Ignorado		4 - Mucosas		5 - Cabeça/Pescoço		6 - Mãos		7 - Pés		8 - Tronco		9 - Membros Superiores		10 - Membros Inferiores	
	35		Ferimento		36		Tipo de Ferimento		1 - Único		2 - Múltiplo		3 - Sem Ferimento		4 - Ignorado		5 - Profundo		6 - Superficial		7 - Dilacerante			
	37		Data da Exposição		38		Tem Antecedentes de Tratamento Anti-rábico?		1 - Sim		2 - Não		3 - Ignorado		4 - Pré-Exposição		5 - Pós-Exposição							
	39		Número de Doses Aplicadas		40		Data de Última Dose																	
	41		Espécie do Animal Agressor		1 - Canina		2 - Felina		3 - Quiróptera (Morcego)		4 - Primata (Macaco)		5 - Raposa		6 - Herbívora		7 - Outra		8 - Ignorado					
42		Animal Vacinado		1 - Sim		2 - Não		3 - Ignorado																
Acomodamento	43		Ocorreu Hospitalização?		1 - Sim		2 - Não		3 - Ignorado		44		Data de Internação		45		UF							
	46		Município do Hospital		Código (IBGE)		47		Nome do Hospital		Código													
	48		Principais Sinais/Sintomas		1 - Sim		2 - Não		3 - Ignorado		4 - Aeróbica		5 - Hidrofobia		6 - Disfagia		7 - Paréstias		8 - Agressividade					
	9 - Paralisia		10 - Agitação Psicomotora		11 - Febre		12 - Outro (s):																	

ANEXO B - COMPROVAÇÃO DA SUBMISSÃO DO ARTIGO

16/05/2018

ScholarOne Manuscripts



Revista Panamericana de Salud Pública/Pan American Journal of
Public Health

[# Home](#)[/ Author](#)

Submission Confirmation

[Print](#)

Thank you for your submission

Submitted to

Revista Panamericana de Salud Pública/Pan American Journal of Public Health

Manuscript ID

2018-00597

Title

Desafios da raiva humana no Brasil do século XXI: análise do perfil epidemiológico de 2000 a 2017

AuthorsVARGAS, ALEXANDER
Romano, Alessandro
Merchan-Hamann, Edgar**Date Submitted**16-May-2018
