

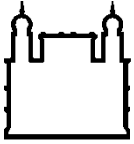
**MINISTÉRIO DA SAÚDE  
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
INSTITUTO OSWALDO CRUZ**

Mestrado em Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

**Casos de raiva humana notificados no Brasil entre 2001 e 2018: da epidemiologia  
ao protocolo terapêutico**

LEANDRO AUGUSTO LEDESMA

Rio de Janeiro  
Fevereiro de 2020



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

**INSTITUTO OSWALDO CRUZ**  
**Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical**

*Leandro Augusto Ledesma*

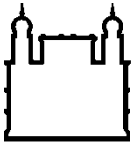
Revisão sistemática dos casos de Raiva no Brasil durante o período de 2001 a 2018  
Estudo comparativo dos Protocolos de Milwaukee e do protocolo de Recife e suas  
aplicações

Dissertação apresentada ao Instituto Oswaldo Cruz  
Como parte dos requisitos para obtenção do título de  
Mestre em Medicina Tropical

**Orientador:** Dr Marco Aurélio Horta

**Co-Orientadora:** Dra Elba Regina Lemos

**Rio de Janeiro**  
Fevereiro de 2020



Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**

**Fundação Oswaldo Cruz**

**INSTITUTO OSWALDO CRUZ**  
**Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical**

*Leandro Augusto Ledesma*

Revisão sistemática dos casos de Raiva no Brasil durante o período de 2001 a 2018  
Estudo comparativo dos Protocolos de Milwaukee e do protocolo de Recife e suas aplicações

**Orientador:** Dr Marco Aurélio Horta

**Co-Orientadora:** Dra Elba Regina Lemos

**Aprovado em:** \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**EXAMINADORES:**

**Dr Marcio Neves Boia – Instituto Oswaldo Cruz – Presidente da Banca**

**Phyllis Catharina Romijn – Empresa de Pesquisa Agropecuária no Estado do Rio de Janeiro – Examinador**

**Wlamir Corrêa de Moura – Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde- Examinador**

**Rogério Vals de Oliveira – Instituto Nacional de Infectologia – Suplente**

**Patricia Sequeira – Instituto Oswaldo Cruz – Suplente**

Rio de Janeiro, 14 de Fevereiro de 2020

LEDESMA, LEANDRO AUGUSTO.

Casos de raiva humana notificados no Brasil entre 2001 e 2018: da epidemiologia ao protocolo terapêutico / LEANDRO AUGUSTO LEDESMA. - Rio de Janeiro, 2020.

97 f.; il.

Dissertação (Mestrado) - Instituto Oswaldo Cruz, Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2020.

Orientador: MARCO AURELIO HORTA.

Co-orientadora: ELBA REGINA LEMOS.

Bibliografia: Inclui Bibliografias.

1. Epidemiologia da Raiva no Brasil. 2. Tratamento da Raiva . 3. Protocolo de Milwaukee. 4. Protocolo de Recife. 5. Relatos de series de casos.

I. Título.

## Agradecimento

Gostaria de agradecer a minha Família, pelo incentivo em fazer esta pos graduação;

Agradece a minha esposa que sempre esteve ao meu lado, me motivando e mesmo nos momento que pensei em desistir ela me convenceu a continuar;

Agradecer aos meus dois filhos, João e Pedro me darem motivos para continuar;

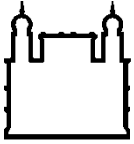
Ao meu orientador que mesmo quando achei que tudo daria errado me motivou e me convenceu a não desistir;

A minha co-Orientadora que sempre trouxe conhecimentos essenciais para continuarmos escrevendo;

A Rodney Willoughby, professor do medical College of Wiscosin /Children's Hospital of Wiscousin, idealizador do protocolo de Milwalkee que após contato por e-mail esclareceu varias dúvidas sobre o protocolo de Milwaukee e sobre perspectivas relativos ao tratamento da raiva;

A todos os professores do curso de Medicina Tropical que sempre buscaram transmitir seus conhecimentos de forma didática.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nivel Superior – Brasil (CAPES) - código de financiamento 001.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

## Resumo

A raiva é um importante e grave problema de saúde pública negligenciado no mundo. Causado por um Lyssavirus, o vírus da raiva (RABV) é responsável por casos de encefalite de alta letalidade. No Brasil, nos últimos 27 anos houve um declínio no número de casos, com seis casos registrados em 2017 e uma clara mudança na forma de transmissão, já que cinco casos foram associados a morcegos. Em pacientes que desenvolveram a doença, o tratamento da raiva consiste em terapia de suporte com uso de algumas medicações que demonstram atividade antiviral. Esse tratamento foi proposto pela primeira vez na cidade de Milwaukee, por este motivo recebe o nome de protocolo de Milwaukee. No Brasil o tratamento da doença é chamado de Protocolo de Recife, muito similar ao protocolo de Milwaukee, o protocolo brasileiro tenta adaptar os conceitos do original para a realidade do Brasil. Após os protocolos terem sido publicados, vários casos utilizaram suas orientações com o objetivo de alterar o desfecho da doença. Esta dissertação teve como objetivo descrever características epidemiológicas relacionadas aos casos de raiva notificados no período de 2001 a 2018 no Brasil além de se realizar uma revisão sistemática de todos os casos no período utilizando descritores específicos em português e inglês. Um total de 159 casos de raiva foram notificados ao Sina entre 2001 e 2018. As ferramentas de busca nas bases de dados Pubmed, Google Scholar e Scielo identificaram um total de 290 referências sobre diversos aspectos da raiva no Brasil. Após a exclusão por meio da leitura do título ou resumo ou manuscrito completo e das duplicações entre as ferramentas, 13 artigos foram identificados como referência para um caso específico de raiva relatado no Brasil. Casos de raiva no Brasil mostraram

um declínio de 2001 a 2016, especialmente aqueles transmitidos por mordida canina. Nos últimos dois anos houve uma tendência crescente no número de casos, com a transmissão ocorrendo através da mordida de morcegos. O número de casos de transmissão por felinos permaneceu baixo, com apenas 4 reportados (2,48% do total de casos). Casos de transmissão por mordida de primatas não humanos também são baixos, com um total de 5 casos (3,10%) durante o período analisado. Norte e Nordeste são os Estados que concentram o maior número de casos de raiva no período. Este levantamento epidemiológico da doença gerou material para a confecção de um artigo, apresentado nesta dissertação. Ao analisar o tratamento da doença, foi realizado levantamento de casos, nos quais foram utilizados o protocolo de Milwaukee. Foram comparados dois protocolos, avaliando as diferenças e como estas diferenças podiam alterar a evolução da doença. Foram encontrados 39 casos descritos, esses artigos foram analisados e características dos casos estão tabuladas no segundo artigo produzido pela dissertação. É importante para a saúde pública no Brasil que os formuladores de políticas deem visibilidade para uma doença zoonótica de alta letalidade que precisa ser incluída no diagnóstico diferencial de encefalite aguda.

## ABSTRACT

Rabies is a major and serious neglected public health problem in the world. Caused by a Lyssavirus, the rabies virus (RABV) is responsible for cases of highly lethal encephalitis. In Brazil, in the last 27 years there has been a decline in the number of cases, with six cases registered in 2017 and a clear change in the form of transmission, as five cases have been associated with bats. The treatment of rabies consists of supportive therapy with the use of some medications that show anti-viral activity, this treatment was first proposed in the city of Milwaukee, for this reason it is called protocol of Milwaukee. In Brazil the treatment of the disease is called Protocolo de Recife, very similar to the Milwaukee protocol, the Brazilian protocol tries to adapt the concepts of the original to the reality of Brazil. After the protocols were published, several cases used their guidelines to change the outcome of the disease. This study aimed to describe epidemiological characteristics related to rabies cases reported from 2001 to 2018 in Brazil and the aim of this study is to perform a systematic review of all cases in the period using specific descriptors in Portuguese and English. A total of 159 rabies cases were reported to Sinan between 2001 and 2018. The Pubmed, Google Scholar and Scielo database search tools identified a total of 290 references on various aspects of rabies in Brazil. After exclusion by reading the title or abstract or full manuscript and duplicating the tools, 13 articles were identified as a reference for a specific case of rabies reported in Brazil. Cases of rabies in Brazil showed a decline from 2001 to 2016, especially those transmitted by canine bite. In the last two years there has been a growing trend in the number of cases, with transmission occurring through bat bite. The number of feline transmission cases remained low, with only 4 reported (2.48% of total cases). Bite transmission cases of non-human primates are also low, with a total of 5 cases (3.10%) over the analyzed period. North and Northeast are the states that concentrate the largest number of rabies cases in the period. This



epidemiological survey of the disease generated material for the preparation of an article presented in this thesis. In analyzing the treatment of the disease, we conducted a case study in which the Milwaukee protocol was used. We made a comparison between two protocols, assessing the differences, and how they may change the course of the disease. In searching the cases in which the treatment was used we found 39 cases described, these articles were individually analyzed and case characteristics are tabulated in the second article produced by the thesis. It is important for public health in Brazil that policymakers give visibility to a highly lethal zoonotic disease that needs to be included in the differential diagnosis of acute encephalitis.

# INDICE

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>1.1 HISTÓRICO DA RAIVA.....</b>	<b>13</b>
<b>1.2 CARACTERÍSTICAS DO VÍRUS DA RAIVA .....</b>	<b>15</b>
<b>1.3 FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA .....</b>	<b>17</b>
<b>1.4 APRESENTAÇÃO CLÍNICA.....</b>	<b>21</b>
<b>1.4.1 - Período de Incubação.....</b>	<b>23</b>
<b>1.4.2 - Forma Furiosa .....</b>	<b>22</b>
<b>1.4.3 - Forma Parálitica .....</b>	<b>22</b>
<b>1.5 PREVENÇÃO.....</b>	<b>24</b>
<b>1.6 DIAGNÓSTICO.....</b>	<b>27</b>
<b>1.7 TRATAMENTO.....</b>	<b>29</b>
<b>1.8 EPIDEMIOLOGIA .....</b>	<b>29</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>34</b>
<b>2. JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>39</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>40</b>
<b>3.1. OBJETIVO GERAL.....</b>	<b>40</b>
<b>3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.....</b>	<b>40</b>
<b>4. MÉTODOS.....</b>	<b>41</b>
<b>4.1 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS .....</b>	<b>41</b>

<b>4.2 DESENHO DO ESTUDO.....</b>	<b>41</b>
<b>4.3 TIPO DE ESTUDO .....</b>	<b>41</b>
<b>5. ARTIGO 1.....</b>	<b>44</b>
<b>6. ARTIGO 2.....</b>	<b>64</b>
<b>7. CONCLUSÕES.....</b>	<b>92</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>94</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.1: Rapaz agradecendo a santa Virgem por ter salvo um menino de raiva.....</b>	<b>14</b>
<b>Figura 1.2: Vírus da raiva (RABV) .....</b>	<b>16</b>
<b>Figura 1.3: Fisiopatologia da Raiva. ....</b>	<b>19</b>
<b>Figura 1.4: Fisiopatologia da Raiva. ....</b>	<b>21</b>
<b>Figura 1.5 Local na nuca onde se realiza a biopsia de folículo piloso .....</b>	<b>28</b>
<b>Figura 1.6 Celulas inflamatorias perivasculares em tecido cerebral .....</b>	<b>28</b>
<b>Figura 1.7 Nodulos Bebê .....</b>	<b>28</b>
<b>Figura 1.8: Corpusculo Negri em neuronio infectado .....</b>	<b>28</b>
<b>Figura 1.10: Distribuição Global de mamíferos portadores da doença da Raiva.....</b>	<b>30</b>
<b>Figura 1.11: Distribuição Global da Raiva:.....</b>	<b>32</b>

## Abreviações

a.C. – Antes de Cristo

CDC – *Centre of Diseases Control*

d.C – Depois de Cristo

MS- Ministério da Saúde

CTI – Centro de Terapia Intensiva

RNM – Ressonância Nuclear Magnética

PNPR – Programa Nacional de Profilaxia de Raiva

PEP – Profilaxia Pós Exposição

WHO – *World Healty Organization*

OPAS – Organização Pan Americana da Saúde

RABV – Virus da Raiva

OIE - *World Organization for Animal Health*

IM – Intramuscular

ID- Intradermica

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 HISTÓRICO DA RAIVA

O primeiro registro da doença, que mais tarde viria a ser conhecida como a raiva, vem do código Sumariano da cidade de Eshuma, do século 23 a.C., que dizia “Se um cão é louco e as autoridades trouxerem o fato ao conhecimento de seu dono, se ele não o guarda, e morre um homem por sua causa, então o dono pagará dois terços de uma mina de prata”, portanto é evidente que a conexão entre a mordida e a da morte da vítima era conhecido (WILKINSON, 1987). Os babilônicos estabeleciam multas para os proprietários de cães “loucos” que viessem a morder pessoas. No Brasil, os primeiros casos da doença datam do início do século XX, chamada de epizootia de Biguaçu, posteriormente comprovou-se que se tratava de um caso de raiva (JOSE RODRIGUES COURA, 2013).

Platão (século 4 a.C) usou a palavra Lyssa, para definir a paixão erótica. Caelius Aurelianus (500 dC) sugere que Homéro teve em mente os sofrimentos de um hidrofóbico ao descrever o tormento de Tântalo no Hades, com água diante dele, mas incapaz de beber. Muitos autores clássicos gregos ou latinos sabiam da existência da raiva; Xenofonte fala disso em sua "Anabasis", Virgílio em "Georgics" e Ovídio em sua "Metamorfose" (BAER, 2007).

Demócrito (460-370) descreveu a raiva, e acredita-se que Hipócrates se refere à doença quando disse que “pessoas em um frenesi bebem muito pouco, são perturbadas e amedrontadas, tremem ao mínimo ruído, ou são convulsionadas”. Para Aristóteles, “Cães sofrem com a loucura. Isso faz com que fiquem irritáveis e todos os animais que mordidos por estes caes ficam doentes”. A doença nos seres humanos era caracterizada pela hidrofobia, em que a pessoa doente era simultaneamente atormentada pela sede e pelo medo da água. O escritor romano Cardano descreveu a saliva de um cão raivoso como um vírus, a palavra latina para veneno (HENRY, 2012).

Algumas opiniões iniciais, como no Talmud, sugeriam que a raiva poderia ser causada por feitiços ou espíritos malignos de bruxas (ROSNER, 1974) por este motivo um dos “preventores” mais comuns da raiva sempre foi orar por intervenção divina (Fig. 1.1).



Figura 1.1: Rapaz agradecendo a santa Virgem por ter salvo um menino de raiva (Fonte: Rosner, 1974).

Durante os séculos seguintes a raiva persistiu, sendo o primeiro grande surto descrito na França em 1271, quando uma vila foi atacada por lobos raivosos. Também há relato de surtos na Espanha em 1550, em Paris no ano de 1614 e vários outros lugares da Europa central. Na cidade de Londres de 1752 – 1762, após um surto de raiva canina, foi ordenado o sacrifício de todos os cães errantes, sendo fornecida uma recompensa para quem levasse o animal morto, houve um massacre de cães na cidade. Outras cidades também adotaram essa prática, em Madrid houve dias que 900 cães foram mortos (SUREAU, 1988).

Luis Pasteur teve uma importante contribuição para o entendimento e controle da doença. Pasteur, em 1881, demonstrou o neurotropismo do vírus (KOPROWSKI, 1996). Em 1885, Pasteur descobriu e administrou uma vacina contra a raiva, antes que a estrutura e as propriedades do vírus da raiva (RABV) fossem entendidas. O primeiro paciente que recebeu a vacina contra raiva foi Joseph Meister. Esse dia foi o marco para o começo da ciência moderna na área de doenças infecciosas visando seu controle e prevenção. Em 1903, Remlinger e Riffat-Bay identificaram o RABV (NYBERG et al., 1992).

No Brasil, a criação do Instituto Pasteur em São Paulo, em 1901, foi um importante marco para a produção de vacinas contra raiva (CAMARGO; SANT'ANNA, 2004). Em 1973, foi criado no Brasil o Programa Nacional de Profilaxia da Raiva (PNPR), este programa surgiu a partir de convenio firmado entre o Ministério da Saúde, o da Agricultura, a Central de medicamentos e a Organização Pan-americana de Saúde/Organização Mundial de Saúde (OPAS/OMS, 2018). Como objetivo, o programa iria promover atividades sistemáticas de combate a raiva humana, mediante o controle dessa zoonose em animais domésticos assim como o tratamento profilático de vítimas de acidentes com animais potencialmente raivosos (SCHNEIDER et al., 1996).

## **1.2 CARACTERÍSTICAS DO VIRUS DA RAIVA**

A raiva é uma doença causada por vírus pertencentes à família Rhabdoviridae, gênero Lyssavirus (Lyssa significa raiva em grego). Os vírus pertencentes a esse gênero são divididos em três Filogrupos, sendo descritos dezesseis espécies de vírus da raiva (FOOKS et al., 2017). Os genótipos clássicos da raiva possuem distribuição global, podendo ser transmitido por vários mamíferos. A vacina para raiva disponível usa cadeias deste genótipo, sendo o espectro de proteção variável para outros genótipos (BADRANE et al., 2001; CDC, 2019).

O RABV é um vírus com cerca de 75 x 200 nm, constituído por uma camada matriz formada por proteínas que ligam o envelope viral formado por lipídeos da célula hospedeira à ribonucleoproteína (Fig. 1.2). O envoltório cobre o nucleocapsídeo composto de um filamento único de RNA negativo não segmentado. Possui cinco genes monocistrônicos para a codificação de proteínas virais: (i) gene N que codifica uma glicoproteína que encapsula o RNA viral; (ii) gene P que produz uma glicoproteína que



é importante não só na transcrição e replicação viral, como em interações com componentes proteicos e celulares durante o transporte citoplasmático do vírus; *(iii)* gene M que codifica uma proteína da matriz viral; *(iv)* gene G que produz uma glicoproteína, que ligada à membrana, media a recepção e a fusão nas superfícies celulares e serve como alvo para a produção de anticorpos neutralizantes e *(v)* gene L que codifica uma polimerase para a síntese de RNA (VELASCO-VILLA et al., 2017). A proteína G possui três domínios sendo, um ectodomínio, um domínio transmembrana e um domínio citoplasmático (LINA et al., 2018).

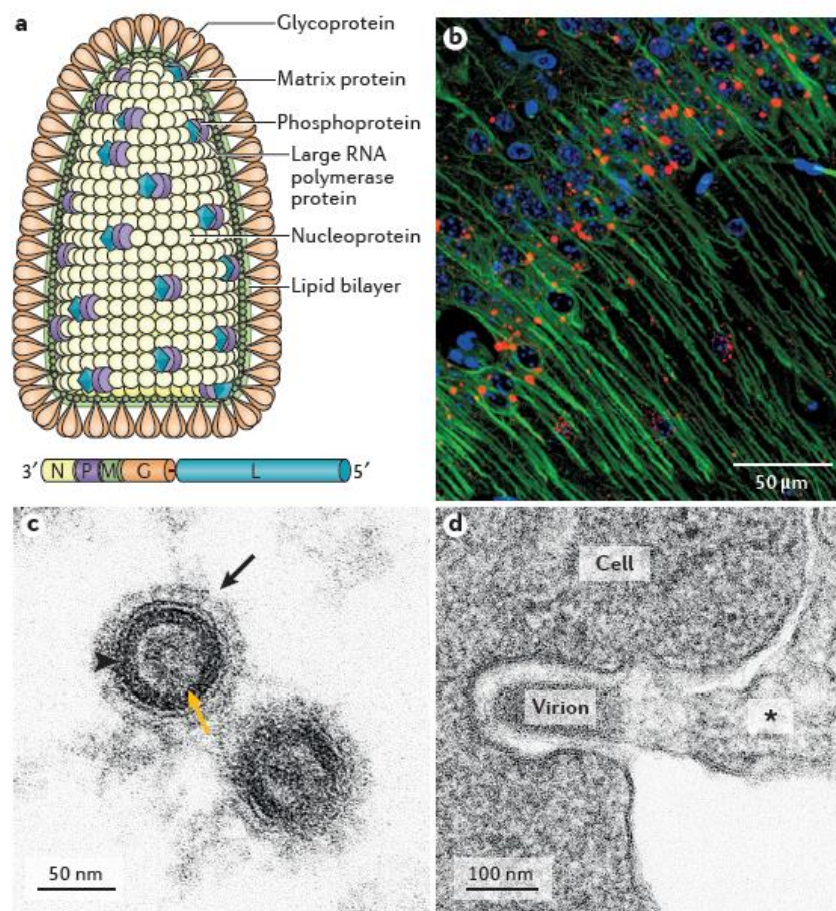


Figura 1.2: Vírus da raiva (RABV) em formato de projétil. O material genético do vírus codifica 5 proteínas: a nucleoproteína (N), Fosfoproteína (P), Matriz proteica (M), Glicoproteína (G) e a proteína polimerase RNA (L). b. Neurônio hipocampal de um camundongo de laboratório infectado com vírus da raiva, durante a fase clínica da doença. c. seção do virion demonstrando membrana plasmática e núcleo. d. Um virion sendo fagocitado por uma célula. (Fonte: FOOKS et al. 2017).

### 1.2.1 - Período de Incubação

O período de incubação do RABV é bastante variável, os primeiros sintomas podem ocorrer de 20 a 90 dias após a exposição (FOOKS et al., 2014). Sintomas iniciais

são em decorrência da replicação viral em raiz de gânglios dorsais e incluem dor, parestesia e/ou prurido (MALLEWA et al., 2007). Após uma fase prodromica curta (cerca de 48 – 72 horas) o paciente inicia uma fase neurológica aguda, que se caracteriza pelas manifestações clínicas neurológicas. São reconhecidas duas formas clínicas de apresentação de Raiva: furiosa (também chamada de encefálica) e a forma parálitica (SHUANGSHOTI et al., 2016). Na apresentação furiosa os sintomas típicos são agitação, hipersalivação e hidrofobia. Na forma parálitica ocorre fraqueza muscular e paralisia. Ambas as formas progridem para coma e morte (Tabela 1) (FOOKS et al., 2017). Sintomas como hidrofobia e aerofobia possuem uma forte relação com raiva porém para o diagnóstico definitivo há necessidade de testes laboratoriais específicos, podendo ainda diferenciar a raiva de outras doenças que cursam com quadro de encefalite (WHO, 2013). Para o diagnóstico de raiva pode-se obter amostras de saliva do paciente e biopsia de folículo piloso. Testes moleculares para detecção de antígeno viral ou RNA viral (RT-PCR), em folículo piloso, apresentam melhor sensibilidade quando comparada com a pesquisa viral na saliva (98% vs 62-70%) (DACHEUX et al., 2008). É importante que, quando se suspeita de um caso de raiva, várias amostras de materiais diferentes sejam coletadas, objetivando-se obter o diagnóstico.

### **1.3 FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA**

Uma compreensão dos mecanismos neuropatogênicos é necessária para desenvolver estratégias de tratamento eficazes. A virulência do RABV reside na sua capacidade de escapar da resposta imune do hospedeiro. O conceito do sistema nervoso central (SNC) como um ambiente celular imuno-privilegiado tem sido desafiado pela descoberta de que células imunes periféricas podem atravessar a barreira hematoencefálica intacta, sendo assim os neurônios e as células da glia podem regular respostas imunes de macrófagos e linfócitos (WANG et al, 2015).

A transmissão da raiva ocorre, principalmente, através da saliva de animais infectados. A profundidade da mordedura também interfere no risco para se adquirir raiva, pois o vírus somente pode infectar placas motoras musculares. A mordedura é a principal forma de se adquirir raiva (GONG; HE; CHEN, 2012). O risco de aquisição da doença após mordedura por animal infectado é 50 vezes superior, quando comparada com

a arranhadura, portanto a principal forma de transmissão da raiva ocorre devido ruptura da barreira cutânea e contaminação com saliva de animal contaminado.

Outras formas de transmissão também são descritas, porém são muito menos comuns, como a inalação de vírus da Raiva (RABV) em aerossol, tecidos e órgãos transplantados (LAFON, 2005), manipulação e esfolamento de carcaças infectadas, contaminação de feridas, contato de saliva com mucosa ou tecido neural (LEWIS; FU; LENTZ, 2000). Outra forma de aquisição da doença é por via inalatória, através de vírus aerolizados em ambiente fechados com grande densidade de morcegos, como cavernas ou em laboratórios, acidentes com tecidos aerolizados infectados (RUPPRECHT; HANLON; HEMACHUDHA, 2002; VELASCO-VILLA et al., 2017). Há relatos também de raiva transmitida através da doação de órgãos de pacientes com quadro de encefalite pelo vírus da Raiva (SRINIVASAN et al., 2005).

A entrada do vírus ocorre através da junção neuromuscular nervo motor (mas não nas terminações sensoriais e autônomas) no receptor nicotínico de acetilcolina promovendo a mediação para adesão na célula neural (LAFON, 2005; SRINIVASAN et al., 2005). Variantes do vírus da raiva transmitido por morcegos, representam um risco maior para se adquirir raiva. *In vitro*, estes vírus, possuem uma capacidade de se replicar em células da epiderme. Nestes casos há maior incidência de neuropatia local em pacientes infectados com variantes do RABV de morcegos (70%) quando comparado com casos transmitidos por mordedura de cães (30%) (UGOLINI, 2011). Sinais e sintomas de síndrome de Horner, por exemplo, sugerem migração viral por vias sensoriais ou simpáticas, merecendo maiores investigações (CHARLTON et al., 1996).

A partir da infecção muscular, e placa motora pelo RABV, ocorre a propagação centrípeta do vírus, mediada exclusivamente pela via transneuronal retrógrada nos neurônios motores (MURPHY et al., 1973), que se inicia dois dias após a captação do vírus na placa motora. Essa propagação ocorre rapidamente e, em 4 dias, encontra-se em inter neurônios espinhais conectados e ipsilateral (gânglios de raiz dorsal torácica e cervical baixa no caso de mordedura em braço) (MURPHY; BAUER, 1974).

Através das vias interneurais espinhais, a infecção rapidamente envolve gânglios das raízes dorsais bilateralmente, suprimindo membro contralateral, tronco e toda a raiz dorsal (MURPHY; BAUER, 1974; TANG et al., 1999). A transferência neuronal paralela e retrograda leva a infecção do tronco encefálico, vias córtico-espinhais, interneurônios e neurônios de alta ordem no SNC (RATHELOT; STRICK, 2006; UGOLINI, 2011) (Fig. 1.3).

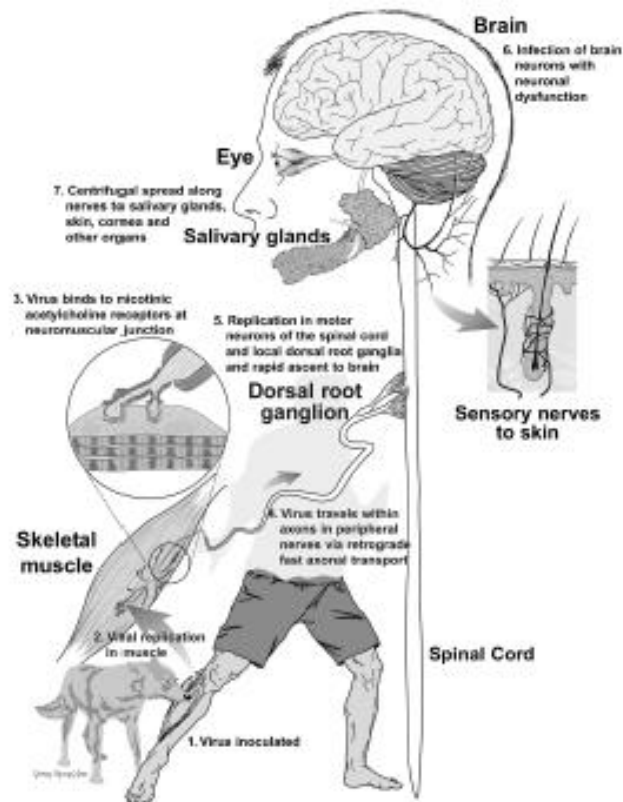


Figura 1.3: Fisiopatologia da Raiva (em inglês) (Fonte: JACKSON, 2016).

A propagação centrifuga para órgãos e vísceras é mediada por neurônios dos gânglios da raiz dorsal, via axônios dicotômicos, tanto simpáticos quanto viscerais (UGOLINI, 2011). Essa propagação explica a dor referida em órgãos, contra lateralmente em relação a alteração sensorial. Esse transporte anterógrado, de gânglios para nervos de órgãos, é lento, podendo demorar semanas para ocorrer (TANG et al., 1999). Alterações funcionais na inervação sensorial infectada, de órgãos extraneurais, como coração e plexos autonômicos, podem explicar as disfunções orgânicas e a disautonomia dos pacientes com raiva. Evidências experimentais mostram que o envolvimento autonômico é um evento raro e indireto, não indicativo da captação viral periférica, podendo iniciar tardiamente e por via extra-espinhal (SHEIKH et al., 2005).

Estudos de necropsia também mostram que inclusões citoplasmáticas virais, são abundantes em gânglios sensitivos, mas raros em gânglios simpáticos, contribuindo para o pensamento de que a infecção viral em nervos simpáticos não justifica os sintomas de disautonomia dos pacientes. A alta carga viral em órgãos extraneurais ajuda na ativação e migração de células dendríticas, desencadeando a estimulação de células T nos linfonodos e a resposta imune adaptativa (CHRISTIANSON; DAVIS, 2010).

A sequência de sinais e sintomas ocorre paralela à propagação apresentada. Um paciente com mordedura no braço, sendo infectado por saliva contendo RABV, apresenta nos três primeiros dias sinais locais, devido à multiplicação viral em placa motora e terminações nervosas. Logo após, o vírus migra através do nervo motor. Precedendo a partir do quarto a quinto dia sintomas sensoriais, inicialmente no braço, posteriormente em região dorsal ipsilateral, progredindo para o braço contralateral. Demonstrando a propagação centrífuga do RABV. Simultaneamente ocorre a invasão viral a gânglios de raiz dorsal proprioceptivas, que mediam reflexos profundos do tendão, explicando a diminuição e perda destes reflexos (FOOKS et al., 2017). Paciente com quadro de raiva paralisante podem apresentar alterações inflamatórias, muito mais graves em raízes dorsais do que em raízes ventrais (SHEIKH et al., 2005).

Espécimes de tecido cerebral são a opção para diagnóstico post-mortem. A presença de corpúsculos de Negri (acúmulo intracelular de partículas do RABV) são historicamente considerados como indicativos de raiva, porém este teste tem sido substituído por testes mais sensíveis e específicos para o diagnóstico de raiva (SOLOMON et al., 2005a). O teste de anticorpos fluorescente (FAT) para detecção do antígeno viral no cérebro consiste no teste diagnóstico recomendado pela WHO e pela World Organization for Animal Health (OIE). Porém o diagnóstico deve ser confirmado por um segundo teste, como um teste imuno-histoquímico direto para detecção de antígeno viral ou cultura viral (JACKSON; GARLAND, 2015).

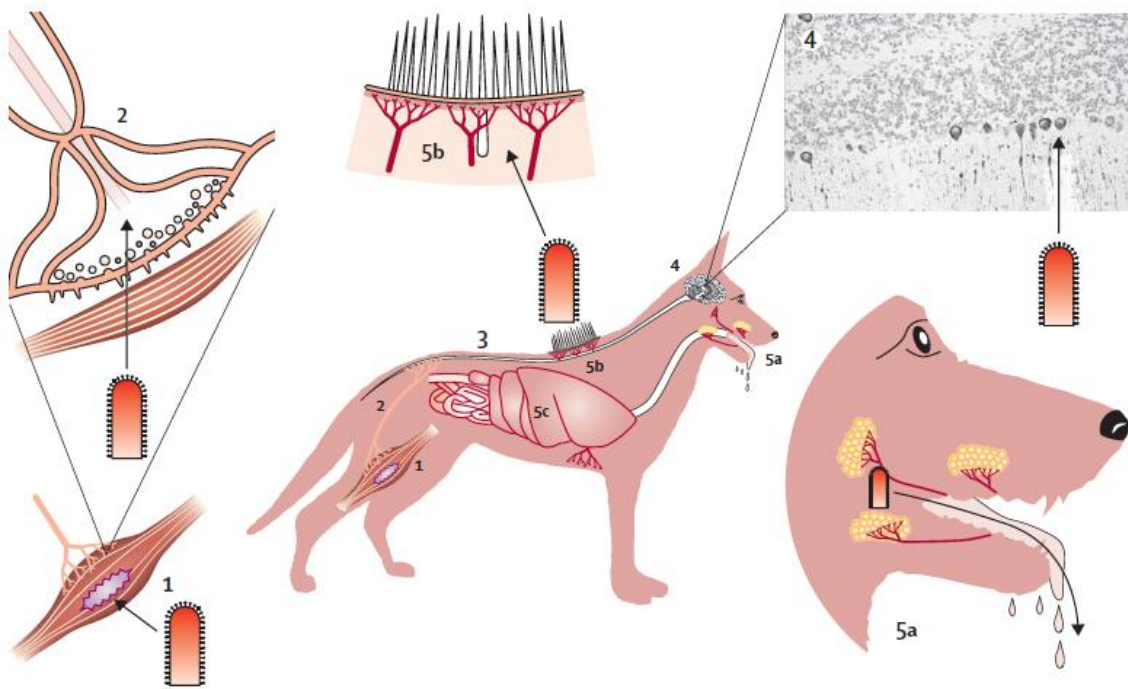


Figura 1.4: 1: Entrada no vírus no tecido muscular. 2: entrada do vírus no tecido nervoso periférico, via Junção neuromuscular. 3: Migração do Vírus pelo Cordão espinhal. 4: Entrada do vírus no sistema nervoso central com replicação viral. 5a: Replicação viral nas glândulas salivares e excreção do vírus na Saliva. 5b: entrada do vírus no nervo periférico e células de Purkinje. 5c: Migração a partir do cérebro para infectar outros órgãos e tecidos.(Ref: FOOKS, 2014).

## 1.4 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Há duas formas de apresentação da doença da raiva humana: a forma furiosa e a forma paralítica. Em ambas as apresentações há presença de encefalite. De forma geral, os pacientes que apresentam a forma furiosa da doença dificilmente terão seu diagnóstico confundido com outras doenças, pois a apresentação clínica é bastante característica nesta doença. Em pacientes que apresentam a forma paralítica, muitas vezes recebem erroneamente o diagnóstico de Encefalite viral de outra etiologia, sendo assim postergado o tratamento da Raiva (HEMACHUDHA et al., 2005). As duas formas clínicas também apresentam tempo de desfecho diferentes, na forma furiosa o paciente evolui para óbito em 5 a 7 dias, e em até 11 dias na forma paralítica (HEMACHUDHA et al., 2013; LAOTHAMATAS et al., 2008).

Sintomas clínicos específicos de hidrofobia e aerofobia, fornecem um importante indicador para infecção pelo vírus da Raiva. Porém somente após exames laboratoriais pode-se conseguir um diagnóstico definitivo (WHO, 2013). Outros sintomas como flutuação no nível de consciência, espasmos inspiratórios e estimulação autonômica

podem indicar infecção por Raiva. Algumas apresentações podem ser atípicas e relacionadas com variantes do Vírus da Raiva, principalmente se transmitida pela mordedura do morcego (HEMACHUDHA et al., 2013). O diagnóstico precoce é importante e o prognóstico da doença é extremamente ruim e quase certamente resultará em morte se a infecção por vírus da raiva for confirmada, uma vez que a letalidade da doença é de quase 100%, com poucos históricos de sobrevivência (MALLEWA et al., 2007).

A análise histológica do cérebro de paciente com raiva, em fases iniciais, permite detectar diferentes padrões de infecção nas duas apresentações clínicas da doença. Além disso a detecção do antígeno do vírus, fornece uma apresentação visual de características relacionadas a disseminação viral no SNC (SHUANGSHOTI et al., 2016). Estudos realizados em cães demonstram que o cérebro é rapidamente invadido pelo vírus da raiva na forma furiosa. Cães com forma parálitica da doença mostram maior atividade inflamatória mediada por citocinas e distúrbios de sinais na RNM (LAOTHAMATAS et al., 2008).

#### **1.4.1 - Forma Furiosa**

Nesta apresentação clínica da doença, a maioria dos pacientes apresenta-se com agitação e confusão mental. Sinais de disfunção autonômica incluem hidrofobia, hipersalivação aerofobia, dispneia, fotofobia e piloereção, além de febre, fasciculações musculares e convulsões (SUSILAWATHI et al., 2012).

#### **1.4.2 - Forma Paralítica**

Até um terço dos pacientes apresentam a forma parálitica ou “-muda” da doença (RUPPRECHT; HANLON; HEMACHUDHA, 2002; SOLOMON et al., 2005). Na forma parálitica encontramos paralisia flácida, incontinência urinária e desconforto abdominal (SUSILAWATHI et al., 2012). Essa apresentação clínica é frequentemente confundida com Síndrome de Guillain-Barre (SGB). A neuropatia axonal motora predominante na ausência de inflamação proeminente ou degeneração do neurônio motor pode ser o único achado neuropatológico em alguns casos com raiva parálitica e representa uma das extremidades do espectro patológico desta doença. Cefaleia e febre na apresentação e principalmente assimetria de fraqueza nos membros, envolvimento da bexiga e características do LCR auxiliam no diagnóstico diferencial entre a SGB e a forma

paralítica da Raiva (SHEIKH et al., 2005). A dor severa no membro mordido, que é comum em raiva, coceira e arrepios, pode ser um indício adicional de infecção por raiva.

Tabela 1: Comparação entre as apresentações clínicas da Raiva

	Furiosa	Paralítica
<b>Características gerais em pacientes infectados pela variante canina do vírus da raiva</b>		
Prevalência	67%	33%
Tempo de internação no CTI até o óbito	5 – 7 dias	11 dias
Pródromo	Sem sinais específicos	Sem sinais específicos
Características clínicas relacionadas a raiva	Presente, mas pode não ser visto em todos os estágios da doença	Nenhum ou espasmos fóbicos mínimos em apenas metade dos casos, espasmos inspiratórios podem não ser óbvios devido a fraqueza dos músculos do pescoço e diafragma; mioedema de percussão nos deltóides e na parede torácica a ausência de hiponatremia, insuficiência renal, hipotireoidismo e caquexia grave)
Déficit Sensorial	No segmento mordido devido a ganglionite; parestesia	No segmento mordido devido a ganglionite; parestesia
Arreflexia e paralisia flácida	Presente somente na fase comatosa	Perda de força ascendente, inicialmente envolvendo predominantemente a musculatura proximal e facial, enquanto a consciência é totalmente preservada
Características eletrofisiológicas	Disfunção de células do corno anterior; neuropatia sensorial	Evidência de desmielinização periférica ou axonopatia; neuropatia sensorial
<b>Características encontradas na RNM</b>		
Pródromo	Alterações do hipsinal em T2 no do plexo e raízes nervosas espinhais associadas em níveis correspondentes à extremidade mordida; alterações do hipsinal leve e mal-intensificadas em T2 da medula espinhal, córtices do lobo temporal, giros do hipocampo e substância branca cerebral	Alterações do hipsinal em T2 ao longo do plexo e raízes nervosas espinhais associadas em níveis correspondentes à extremidade mordida; alterações do hipsinal leve e mal-intensificadas em T2 da medula espinhal, córtices do lobo temporal, giros do hipocampo e substância branca cerebral
Fase neurológica aguda (não comatosa)	Progressão de alterações anormais do hipsinal em T2	Progressão de alterações anormais do hipsinal em T2
Fase comatosa	Realce moderado do gadolínio, especialmente nas estruturas límbicas, tálamo, substância negra, placas tectais, tronco encefálico, substância cinzenta profunda, núcleos dos nervos cranianos, medula espinhal e raízes nervosas cranianas e espinhais	Realce moderado do gadolínio, especialmente nas estruturas límbicas, tálamo, substância negra, placas tectais, tronco encefálico, substância cinzenta profunda, núcleos dos nervos cranianos, medula espinhal e raízes nervosas cranianas e espinhais

Adaptado de (HEMACHUDHA et al., 2013).



## 1.5 PREVENÇÃO

Em relação às medidas de prevenção, a vacina para raiva constituída pelo genótipo 1, produzida em cultivo celular, apresenta espectro de proteção variável para outros genótipos (BADRANE et al., 2001; CDC, 2019) e pode ser administrada utilizando dois esquemas de vacinação – pré-exposição e pós-exposição (MINISTERIO DA SAUDE, 2018). A profilaxia pré-exposição é indicada para profissionais permanentemente expostos como veterinários, biólogos, profissionais que atuam no campo, mais especialmente com animais, que executam atividades no laboratório e de serviço anatomopatológico com RABV, agrônomos, zootécnicos, entre outros, além de pessoas com risco ocasional como guias de turismo, o próprio turista em áreas de ocorrência de raiva. O esquema pré-exposição deve ser realizado com três doses, pela via intramuscular profunda, aplicada no músculo deltóide ou vasto lateral da coxa, nos dias 1, 7 e 28, não devendo ser aplicado no glúteo. A maior vantagem da profilaxia pré-exposição é que simplifica a terapia pós-exposição por reduzir o número de doses da vacina e por eliminar a imunização passiva com soro ou imunoglobulina (MINISTERIO DA SAUDE, 2018). É preciso registrar, no entanto, que embora o controle do status vacinal deva ser realizado após a última dose, os profissionais que têm permanente exposição devem repetir periodicamente a titulação de anticorpos e que somente títulos iguais ou superiores a 0,5 UI/mL de anticorpos neutralizantes são aceitos como indicativo de resposta adequada.

A profilaxia pre-exposição é segura e imunologicamente recomendada, como vacina pertencente ao calendário infantil, em áreas de alto risco para Raiva. Devendo-se considerar três situações como fundamentais para essa recomendação: acesso limitado a profilaxia pós-exposição, alto risco para exposição ou desconhecimento ou dificuldade de controle de animais reservatórios (KESSELS et al., 2017).

A profilaxia pós-exposição está indicada em casos nos quais houve acidente com animal com suspeita de Raiva ou caso o animal não possa ser observado quanto a evolução da doença (Animais silvestres e animais em situação de abandono na rua). Desde de 2017 o ministério da Saúde preconiza que a vacina antirrábica seja administrada em 4 doses para casos de baixo risco podendo ser aplicada por via Intramuscular (IM) ou Intradérmica (ID) (Tabela 2). O Soro antirrábico é composto por Imunoglobulina Heteróloga contra o vírus Rábico. Este deve ser aplicado em situações nas quais houver acidente grave, quando animal não puder ser observado e quando o animal tiver diagnóstico de raiva. O soro deve ser aplicado diretamente no local do acidente na

quantidade máxima possível e o restante deve ser aplicado via IM (MINISTERIO DA SAUDE, 2018).

Tabela 2. Esquema para profilaxia pós-exposição da raiva humana

Tipo de Exposição	Condições do animal agressor			
	Cão/gato sem suspeita	Cão/gato com suspeita	Cão/gato desaparecido ou morto; animais silvestres e de interesse econômico/produção	Acidentes com Morcegos ou animais silvestres
Contato Indireto	Lavar com água e sabão e não tratar	Lavar com água e sabão e não tratar	Lavar com água e sabão e não tratar	
Acidente leve	Observar o animal por 10 dias Se permanecer sadio – encerrar o caso Se animal morrer/ adoecer/ desaparecer - iniciar 4 doses da vacina IM nos dias 0,3,7,14 ou nos dias 0, 3, 7, 28 pela via ID	Iniciar esquema com duas doses nos dias 0 e 3 e observar o animal (10 dias) - Se a suspeita for descartada no animal, suspender profilaxia e encerrar o caso -se o animal morrer/adoecer/desaparecer completar o esquema	Iniciar esquema com 4 doses da vacina IM nos dias 0, 3, 7, 14	-Lavar com água e sabão - Iniciar imediatamente o esquema de profilaxia com soro e quatro doses de vacina, nos dias 0, 3, 7 e 14 se for administrada IM ou nos dias 0, 3, 7 e 28 se for por via ID
Acidente grave	Observar o animal por 10 dias e iniciar esquema nos dias 0 e 3 - Animal sadio: encerrar -se o animal adoecer/morrer/desaparecer completar o esquema com soro <sup>2</sup> uma única vez e até 4 doses de vacina, com uma dose entre o 7 e 10 dia, com uma dose no 14 <sup>o</sup> dia por via IM ou nos dias 0, 3, 7, 28 pela via ID	Iniciar o esquema com soro uma única vez e 4 doses da vacina, nos dias 0, 3, 7, 14 Observar o animal (10 dias) Se a suspeita for descartada suspender o esquema profilático e encerrar o caso	Iniciar o esquema profilático com soro uma única vez e iniciar o esquema vacinal com as 4 doses nos dias 0, 3, 7, 14	

<sup>1</sup> Todos os acidentes devem ser obrigatoriamente submetidos à limpeza e lavagem com água e sabão.

<sup>2</sup> O soro deve ser aplicado no local da lesão e com a maior quantidade possível. A menor quantidade do soro deve ser aplicada IM na região glútea, sempre no local anatômico diferente do que aplicou a vacina. Em caso de lesões graves e múltiplas diluir o soro o menos possível em soro fisiológico para que possa ser aplicado em todas as lesões (MINISTERIO DA SAUDE, 2018).

O esquema preconizado pelo Ministério da Saúde considera que além da vacinação é imprescindível a limpeza do ferimento com a maior brevidade possível e que o esquema a ser instituído dependerá das características do ferimento e do animal agressor (Tabela 3). Mais recentemente foi emitida a Nota Informativa número 26-SEI/2017-CGPNI/DEVIT/SVS/MS (17/07/2017), com o comunicado sobre as alterações no esquema de vacinação da raiva humana pós-exposição.

Tabela 3: Profilaxia pós-exposição de acordo com tipo de acidente.

<b>Tipo de Acidente</b>	<b>Animal sem Suspeita de Raiva</b>	<b>Animal com suspeita de Raiva</b>	<b>Morcego ou animal silvestre</b>
<p>Acidentes leves</p> <p>-Ferimentos superficiais, pouco extensos, geralmente em tronco e membros (Exceto em mãos, palma das mãos e planta dos pés) podem ocorrer em decorrência de mordeduras ou arranhaduras causadas por unha ou dente</p> <p>-Lambadura de pele com lesão superficial</p>	Observar o animal	Vacina + observar o animal	Soro + vacina
<p>Acidente graves</p> <p>-Ferimento na cabeça, face, mãos, polpa digital e/ou planta dos pés.</p> <p>-Ferimentos profundos, múltiplos ou extensos em qualquer parte do corpo</p> <p>-Lambadura de Mucosas</p> <p>-Lambadura de pele onde já existe lesão grave</p> <p>- Ferimento profundo causado por unha de animal</p>	Observar o animal	Soro + Vacina	

A vacina tem como objetivo induzir a produção de anticorpos neutralizantes por células T citotóxicas de memória, conferindo uma proteção contra a infecção pelo vírus da Raiva. A vacina da raiva possui grande importância para cuidados de saúde, especialmente em países em desenvolvimento, pois casos fatais de raiva podem ser prevenidos, com vacinação pré e pós exposição (LINA et al., 2018), dependendo da situação na qual o paciente se encontra.

Outras recomendações para vacina pré-exposição são de exposições ocupacionais, nas quais os profissionais encontram-se em ambiente com alto perigo de infecção (LINA et al., 2018). Viajantes para áreas endêmicas para raiva, podem receber a vacina como estratégia de profilaxia contra Raiva. A ausência da profilaxia, seja ela pré ou pós exposição, torna a raiva uma doença extremamente letal (MANSFIELD et al., 2016).

O RFFIT e o FAVN aparecem como os melhores métodos quantitativos para avaliar resposta a profilaxia.. A OMS orienta que a titulação protetora, pós vacinação, deve ser determinada pela detecção de anticorpos neutralizantes contra o vírus da raiva em dose superior a 0,5 UI/ml (WHO, 2019). Indivíduos vacinados para raiva apresentam um pico nos títulos de anticorpos, nas primeiras semanas pós vacina, seguindo de uma

queda expressiva nos primeiros 12 meses (10-14 meses). Após esse período a tendência é de que os títulos de anticorpos atinjam um platô, com nova elevação durante os reforços vacinais. Para profissionais com exposição ocupacional recomenda-se testes sorológicos a cada 6 meses e reforço vacinal para indivíduos com títulos abaixo de 0,5 UI/ml.

## **1.6 DIAGNOSTICO**

O diagnóstico ante-mortem em pacientes suspeitos de raiva humana pode ser realizado pelo método de imunofluorescência direta em impressão de córnea, raspado de mucosa lingual ou por biopsia de pele da região cervical (tecido bulbar de folículos pilosos) (MINISTERIO DA SAUDE, 2018).

São necessários vários testes para diagnosticar a raiva em humanos. Os materiais testados incluem saliva, soro, líquido Cérebro espinhal (LCR) e biopsia de folículo piloso (Figura 1.5) (CDC, 2019). Os nucleopeptídeos virais estão localizados em terminações nervosas ao redor dos folículos capilares (DACHEUX et al., 2008). Duas amostras de matérias diferentes devem ser enviadas para laboratórios de referência. A biopsia de folículo piloso pode ser analisada através de Imunoflorescência direta e na saliva pode-se fazer o RT-PCR para diagnóstico da doença (CREPIN et al., 1998).

As técnicas de biologia molecular representam importante instrumento para o diagnóstico ante-mortem. Essa pesquisa pode ser realizada na saliva, no folículo piloso ou no LCR dos casos com suspeita de raiva. Deve-se ressaltar que o conjunto de técnicas é importante para o diagnóstico definitivo e um teste negativo não exclui a possibilidade da doença, devendo-se sempre analisar características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais (MINISTERIO DA SAUDE, 2018).

Após uma semana de doença anticorpos contra raiva podem ser detectados em amostras séricas, muitos pacientes não sobrevivem tempo suficiente para apresentarem resposta sorológica quantificável no exame de sangue (DACHEUX et al., 2008).



Figura 1.5: Local na nuca onde se realiza a biópsia de foliculo piloso (FONTE: CREPIN et al., 1998).

O diagnóstico de raiva mais frequentemente ocorre através de análise de material post-mortem. As evidencias histopatológicas de meningoencefalite por Raiva no tecido cerebral e nas meninges incluem: Infiltração mononuclear, manguito perivascular de linfócitos ou células polimorfonucleares, focos linfocitários, nódulos de Babes consistindo de células da Glia e corpúsculos de Negri (Figuras 1.6; 1.7; 1.8) (CDC - Diagnosis, 2019).

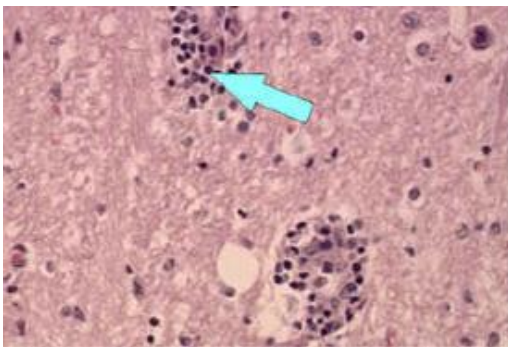


Figura 1.6 Celulas inflamatórias perivasculares em tecido cerebral na coloração de Hematocilina e eosina. (Fonte CDC, 2019).

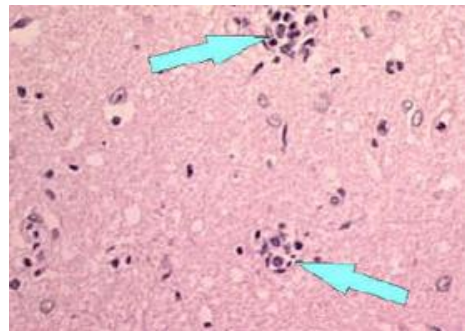


Figura 1.7 Nodulos Babes (Fonte CDC 2019).

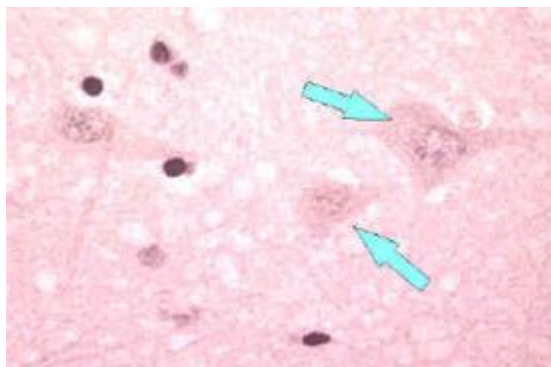
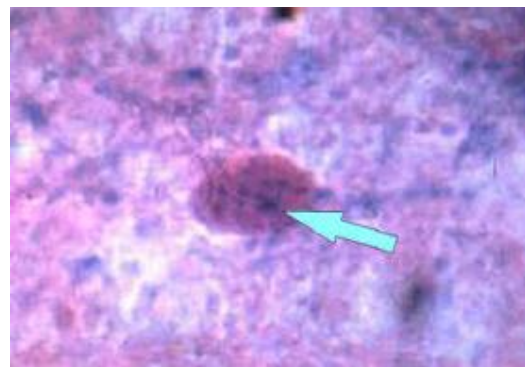


Figura 1.8: A. Corpusculo Negri em neurônio infectado (Fonte CDC, 2019).



B.

As amostras colhidas devem ser imediatamente encaminhadas aos laboratórios de Diagnostico do Estado ou ao laboratório Central de Saúde Pública regional –LACEN E posteriormente para o Laboratório Nacional De Referência (Instituto Pasteur – SP). Devendo, portanto, ser fracionadas. A quantidade de material enviado para o Instituto Pasteur está descrita na Tabela 4.

Tabela 4: Especimes clínicos enviados para laboratório de referencia para detecção de RABV.

<b>Tecido / Fluido</b>	<b>Volume</b>	<b>Coletas</b>
<b>Saliva</b>	2 ml	Coletas diárias durante 1 semana (até o segundo dia de envio ao Instituto Pasteur)
<b>LCR</b>	2 ml	Duas coletas durante 1 semana
<b>Soro</b>	2 ml	Duas coletas durante 1 semana
<b>Folículo piloso</b>	0,5 – 1,0 cm <sup>2</sup>	Duas coletas durante 1 semana
<b>Imprint de Córnea</b>	5 laminas	Apenas um coleta

## 1.7 TRATAMENTO

O tratamento de raiva consiste em medidas de suporte em unidades de terapia intensiva, controle de complicações e uso de medicações específicas com alguma atividade contra o vírus (WILLOUGHT ET AL, 2005, MINISTERIO DA SAUDE, 2009).

Além do tratamento do paciente com suspeita da doença é importante caracterização do acidente que gerou o caso de raiva para que medidas de controle de surto sejam tomadas. Detalhes referentes ao tratamento serão abordados em capítulo específico nesta dissertação.

## 1.8 EPIDEMIOLOGIA

A raiva é transmitida pela exposição a saliva de animais infectados, qualquer mamífero pode ser infectado pelo vírus (LIM; BARKHAM, 2010). A raiva é considerada

uma doença re-emergente negligenciada, tendo grande impacto na saúde pública em comunidades pobres e países em desenvolvimento (WANG et al., 2018). No mundo a incidência de Raiva apresenta uma taxa de aproximadamente 59 mil casos por ano em 150 países (CDC, 2019; OPAS/OMS, 2018).

A raiva é uma doença prevenível, pois a vacinação pode evitar a doença na sua forma clínica. Aproximadamente 15 milhões de pessoas recebem alguma profilaxia pré-exposição (PEP) para raiva anualmente (DIETZSCHOLD; FABER; SCHNELL, 2003; KUZMIN et al., 2005; LEUNG; DAVIES; HON, 2007; WILDE et al., 2013). Mesmo com distribuição global da doença, a maior quantidade de casos ocorre na Ásia e África, responsáveis por 95% dos casos, sendo a principal forma de contágio nesses continentes a mordedura por cães (WHO, 2013). Considerando anos de vida perdidos, a raiva ocupa o sétimo lugar entre as doenças infecciosas (WYATT, 2007).

A transmissão da raiva ocorre preferencialmente através da saliva de animais infectados. Os morcegos são os únicos mamíferos voadores, e possuem a característica de terem uma dieta bastante diversificada, podendo se alimentar de frutas, insetos, sangue etc, dependendo da espécie. Os Morcegos hematófagos (vampiros) se alimentam preferencialmente de sangue, e são responsáveis pela transmissão de várias doenças emergentes e re-emergentes, incluindo a raiva (FOOKS et al., 2014; SHUANGSHOTI et al., 2016) (Figura 1.10).



Figura 1.10: Distribuição Global de mamíferos portadores da doença da raiva no mundo (fonte: RUPPRECHT; HANLON; HEMACHUDHA, 2002).

Na América Latina os morcegos desempenham um importante papel na transmissão da raiva (FOOKS et al., 2017). Pequenas mordidas, aparentemente insignificantes e despercebidas dos morcegos estão relacionadas à transmissão da raiva (WHO, 2013).

No Brasil houve um declínio do número de casos de raiva. Em 1990 foram notificados 72 casos, já em 2017 foram notificados 6 casos da doença. Ocorreu também uma mudança na forma de transmissão da doença. No ano de 1990, a maioria dos casos de raiva apresentavam transmissão através da mordedura de cão, neste ano houve 50 casos de raiva humana após mordedura de cão, dois casos de mordedura de felino e onze casos de mordedura de morcego. Em 2017, dentre os seis casos notificados, nenhum estava relacionado com mordedura de cão, sendo cinco deles atribuídos a mordida por morcego e um atribuído a mordida de felino (MINISTERIO DA SAUDE, 2018). Essa observação faz com que o controle da raiva seja mais difícil e que vacinações de controle em casos de surtos sejam abordagens usadas para controle da transmissão da doença.



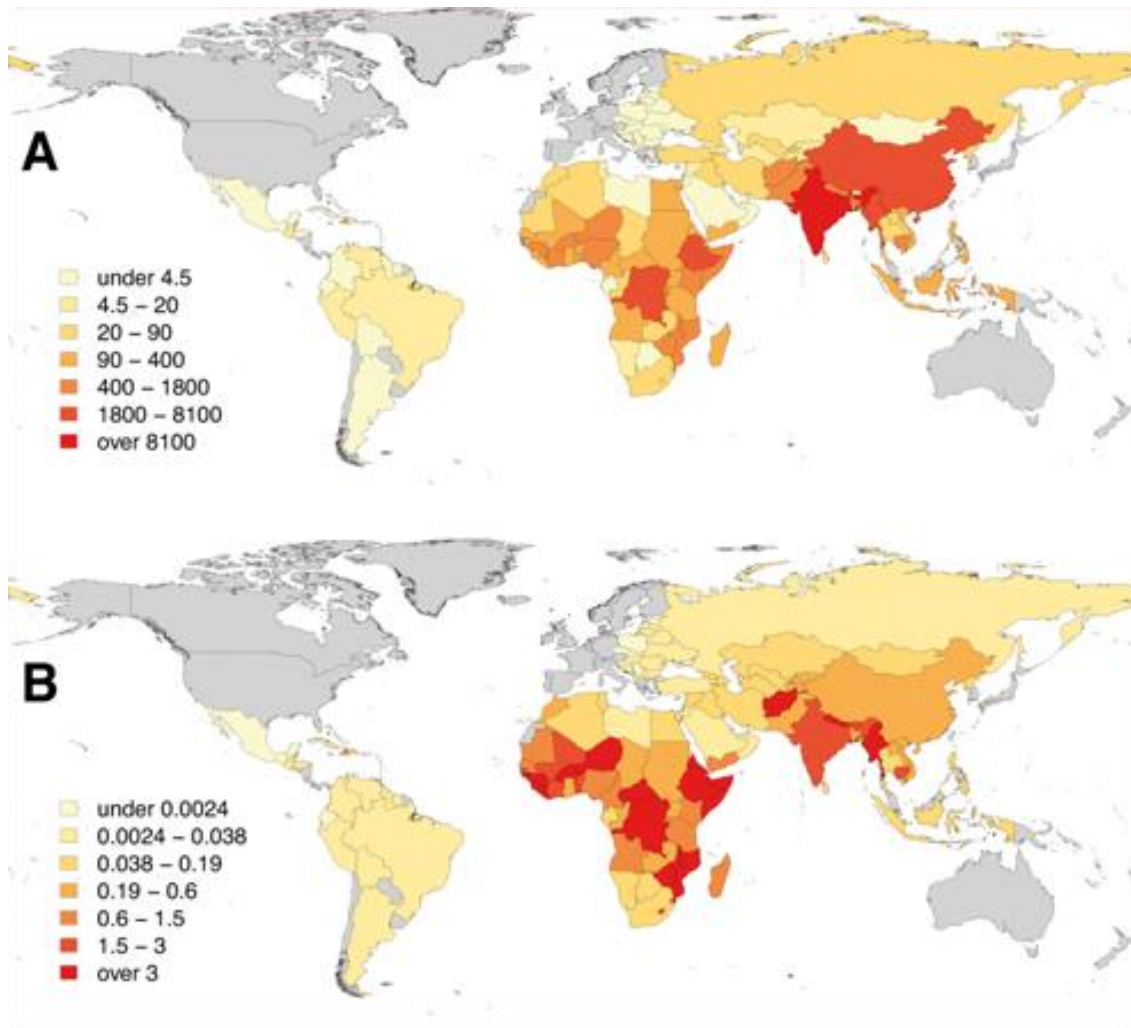


Figura 1.11: Distribuição Global da Raiva: A. Número de mortos por raiva no mundo. B. Mortos por 100.000hab, países em cinza estão livres de raiva canina. (WHO, 2017).

É preciso alertar para o risco de transmissão dessa zoonose, com elevadíssima letalidade cuja vacinação pode mudar esse aspecto da doença. Políticas públicas de vacinação em animais são essenciais para o controle da doença. Orientações sobre profilaxia pós-exposição (vacina e Imunoglobulina) também possuem papel fundamental no controle da raiva, especialmente em áreas com ocorrência frequente de casos, como na região norte.

Segundo a Organização Pan-Americana de Saúde, Bolívia, Guatemala, Haiti e República Dominicana são os países que ainda apresentam casos de raiva canina (OPAS/OMS, 2018). No Brasil o último registro de raiva humana, transmitida por mordedura de cães ocorreu em 2015, no município de Corumbá (MT) (MINISTERIO DA SAUDE, 2018). Estima-se que para se eliminar a raiva de transmissão por cães é necessário que 80% da população canina seja vacinada. Esta forma de controle da doença

depende de políticas públicas de saúde, com orientações a população e campanhas de vacinação (OPAS/OMS, 2018).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BADRANE, H. et al. Evidence of two Lyssavirus phylogroups with distinct pathogenicity and immunogenicity. **Journal of Virology**, v. 75, n. 7, p. 3268–3276, abr. 2001.

BAER, G. M. 1 - The History of Rabies. In: JACKSON, A. C.; WUNNER, W. H. (Eds.). . **Rabies (Second Edition)**. Oxford: Academic Press, 2007. p. 1–22.

CAMARGO, E. P.; SANT'ANNA, O. A. Institutos de pesquisa em saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 9, n. 2, p. 295–302, jun. 2004.

CDC. **Rabies** | CDC. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/rabies/index.html>>. Acesso em: 8 set. 2019.

**CDC - Diagnosis: Histologic Examination - Rabies**. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/rabies/diagnosis/histologic.html>>. Acesso em: 8 set. 2019.

CHARLTON, K. M. et al. Early events in rabies virus infection of the central nervous system in skunks (*Mephitis mephitis*). **Acta Neuropathologica**, v. 91, n. 1, p. 89–98, 1996.

CHRISTIANSON, J. A.; DAVIS, B. M. The Role of Visceral Afferents in Disease. In: KRUGER, L.; LIGHT, A. R. (Eds.). . **Translational Pain Research: From Mouse to Man**. Frontiers in Neuroscience. Boca Raton, FL: CRC Press/Taylor & Francis, 2010.

CREPIN, P. et al. Intravital diagnosis of human rabies by PCR using saliva and cerebrospinal fluid. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 36, n. 4, p. 1117–1121, abr. 1998.

DACHEUX, L. et al. A reliable diagnosis of human rabies based on analysis of skin biopsy specimens. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 47, n. 11, p. 1410–1417, 1 dez. 2008.

DIETZSCHOLD, B.; FABER, M.; SCHNELL, M. J. New approaches to the prevention and eradication of rabies. **Expert Review of Vaccines**, v. 2, n. 3, p. 399–406, jun. 2003.

FOOKS, A. R. et al. Current status of rabies and prospects for elimination. **Lancet (London, England)**, v. 384, n. 9951, p. 1389–1399, 11 out. 2014.

FOOKS, A. R. et al. Rabies. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 3, p. 17091, 30 nov. 2017.

GONG, Z.; HE, F.; CHEN, Z. Risk factors for human rabies in China. **Zoonoses and Public Health**, v. 59, n. 1, p. 39–43, fev. 2012.

- HEMACHUDHA, T. et al. Pathophysiology of human paralytic rabies. **Journal of Neurovirology**, v. 11, n. 1, p. 93–100, fev. 2005.
- HEMACHUDHA, T. et al. Human rabies: neuropathogenesis, diagnosis, and management. **The Lancet. Neurology**, v. 12, n. 5, p. 498–513, maio 2013.
- HENRY, R. Etymologia: Rabies. **Emerging Infectious Diseases**, v. 18, n. 7, p. 1169, jul. 2012.
- JACKSON, A. C.; GARLAND, A. Fatal Rabies Case Did not Die “Accidentally” and Should not Be Considered a Rabies Survivor. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 34, n. 6, p. 677, jun. 2015.
- JOSE RODRIGUES COURA. **Dinâmica das Doenças Infecciosas e parasitárias**. Segunda Edição ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
- KESSELS, J. A. et al. Pre-exposure rabies prophylaxis: a systematic review. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 95, n. 3, p. 210- 219C, 1 mar. 2017.
- KOPROWSKI, H. Lecture on rabies on the occasion of “the year of Louis Pasteur”. **Research in Virology**, v. 147, n. 6, p. 381–387, dez. 1996.
- KUZMIN, I. V. et al. Phylogenetic relationships of Irkut and West Caucasian bat viruses within the Lyssavirus genus and suggested quantitative criteria based on the N gene sequence for lyssavirus genotype definition. **Virus Research**, v. 111, n. 1, p. 28–43, jul. 2005.
- LAFON, M. Rabies virus receptors. **Journal of Neurovirology**, v. 11, n. 1, p. 82–87, fev. 2005.
- LAOTHAMATAS, J. et al. Furious and paralytic rabies of canine origin: neuroimaging with virological and cytokine studies. **Journal of Neurovirology**, v. 14, n. 2, p. 119–129, abr. 2008.
- LEUNG, A. K. C.; DAVIES, H. D.; HON, K.-L. E. Rabies: epidemiology, pathogenesis, and prophylaxis. **Advances in Therapy**, v. 24, n. 6, p. 1340–1347, dez. 2007.
- LEWIS, P.; FU, Y.; LENTZ, T. L. Rabies virus entry at the neuromuscular junction in nerve-muscle cocultures. **Muscle & Nerve**, v. 23, n. 5, p. 720–730, maio 2000.
- LIM, P. L.; BARKHAM, T. M. S. Serologic response to rabies pre-exposure vaccination in persons with potential occupational exposure in Singapore. **International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases**, v. 14, n. 6, p. e511-513, jun. 2010.

LINA, E. N. et al. Recombinant Monoclonal Antibodies for Rabies Post-exposure Prophylaxis. **Biochemistry. Biokhimiia**, v. 83, n. 1, p. 1–12, jan. 2018.

MALLEWA, M. et al. Rabies encephalitis in malaria-endemic area, Malawi, Africa. **Emerging Infectious Diseases**, v. 13, n. 1, p. 136–139, jan. 2007.

MANNING, S. E. et al. Human rabies prevention--United States, 2008: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. **MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports**, v. 57, n. RR-3, p. 1–28, 23 maio 2008.

MANSFIELD, K. L. et al. Rabies pre-exposure prophylaxis elicits long-lasting immunity in humans. **Vaccine**, v. 34, n. 48, p. 5959–5967, 21 2016.

MINISTERIO DA SAUDE. **Raiva: o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção**. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/raiva>>. Acesso em: 8 set. 2019.

MINISTERIO DA SAUDE, S. DE V. EM SAÚDE. Protocolo para tratamento de raiva humana no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 18, n. 4, p. 385–394, dez. 2009.

MURPHY, F. A. et al. Comparative pathogenesis of rabies and rabies-like viruses. Viral infection and transit from inoculation site to the central nervous system. **Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology**, v. 28, n. 3, p. 361–376, mar. 1973.

MURPHY, F. A.; BAUER, S. P. Early street rabies virus infection in striated muscle and later progression to the central nervous system. **Intervirology**, v. 3, n. 4, p. 256–268, 1974.

NYBERG, M. et al. An epidemic of sylvatic rabies in Finland--descriptive epidemiology and results of oral vaccination. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 33, n. 1, p. 43–57, 1992.

OPAS/OMS. **Raiva canina ainda está ativa em quatro países latino-americanos, afirma OPAS/OMS**. Disponível em: <<https://nacoesunidas.org/raiva-canina-ainda-esta-ativa-em-quatro-paises-latino-americanos-afirma-opas-oms/>>. Acesso em: 8 set. 2019.

RATHELOT, J.-A.; STRICK, P. L. Muscle representation in the macaque motor cortex: an anatomical perspective. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 103, n. 21, p. 8257–8262, 23 maio 2006.

ROSNER, F. Rabies in the Talmud. **Medical History**, v. 18, n. 2, p. 198–200, abr. 1974.

RUPPRECHT, C. E.; HANLON, C. A.; HEMACHUDHA, T. Rabies re-examined. **The Lancet. Infectious Diseases**, v. 2, n. 6, p. 327–343, jun. 2002.

SCHNEIDER, M. C. et al. Controle da raiva no Brasil de 1980 a 1990. **Revista de Saúde Pública**, v. 30, n. 2, p. 196–203, abr. 1996.

SHEIKH, K. A. et al. Overlap of pathology in paralytic rabies and axonal Guillain-Barre syndrome. **Annals of Neurology**, v. 57, n. 5, p. 768–772, maio 2005.

SHUANGSHOTI, S. et al. Intracellular Spread of Rabies Virus Is Reduced in the Paralytic Form of Canine Rabies Compared to the Furious Form. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 10, n. 6, p. e0004748, 2016.

SINGH, R. et al. Rabies - epidemiology, pathogenesis, public health concerns and advances in diagnosis and control: a comprehensive review. **The Veterinary Quarterly**, v. 37, n. 1, p. 212–251, dez. 2017.

SOLOMON, T. et al. Paralytic rabies after a two week holiday in India. **BMJ : British Medical Journal**, v. 331, n. 7515, p. 501–503, 3 set. 2005a.

SOLOMON, T. et al. Paralytic rabies after a two week holiday in India. **BMJ : British Medical Journal**, v. 331, n. 7515, p. 501–503, 3 set. 2005b.

SRINIVASAN, A. et al. Transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients. **The New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 11, p. 1103–1111, 17 mar. 2005.

STRADY, A. et al. Antibody persistence following preexposure regimens of cell-culture rabies vaccines: 10-year follow-up and proposal for a new booster policy. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 177, n. 5, p. 1290–1295, maio 1998.

SUREAU, P. History of Rabies: Advances in Research towards Rabies Prevention during the Last 30 Years. **Reviews of Infectious Diseases**, v. 10, p. S581–S584, 1988.

SUSILAWATHI, N. M. et al. Epidemiological and clinical features of human rabies cases in Bali 2008-2010. **BMC Infectious Diseases**, v. 12, p. 81, 2 abr. 2012.

TANG, Y. et al. Spinal and brain circuits to motoneurons of the bulbospongiosus muscle: retrograde transneuronal tracing with rabies virus. **The Journal of Comparative Neurology**, v. 414, n. 2, p. 167–192, 15 nov. 1999.

UGOLINI, G. Rabies virus as a transneuronal tracer of neuronal connections. **Advances in Virus Research**, v. 79, p. 165–202, 2011.

VELASCO-VILLA, A. et al. The history of rabies in the Western Hemisphere. **Antiviral Research**, v. 146, p. 221–232, out. 2017.

WANG, D. et al. Whole-brain mapping of the direct inputs and axonal projections of POMC and AgRP neurons. **Frontiers in Neuroanatomy**, v. 9, 27 mar. 2015.

WANG, Z. et al. Development of a relative potency test using ELISA for human rabies vaccines. **Biologicals: Journal of the International Association of Biological Standardization**, v. 55, p. 59–62, set. 2018.

WHO. **WHO Expert Consultation on Rabies: Second Report**. [s.l.] World Health Organization, 2013.

WILDE, H. et al. Rabies in Asia: the classical zoonosis. **Current Topics in Microbiology and Immunology**, v. 365, p. 185–203, 2013.

WILKINSON, L. Jean Théodoridès, Histoire de la rage. Cave canem, with preface by P. Lépine, Paris, Masson, 1986, 8vo, pp. 289, illus., Fr. 200.00 (paperback). **Medical History**, v. 31, n. 1, p. 108–109, jan. 1987.

WILLOUGHBY, R. E. et al. Survival after treatment of rabies with induction of coma. **The New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 24, p. 2508–2514, 16 jun. 2005.

WYATT, J. Rabies-update on a global disease. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 26, n. 4, p. 351–352, abr. 2007.

## 2. JUSTIFICATIVA

Nos últimos anos, o Brasil viu uma redução nos casos notificados de raiva, sendo este, possivelmente o resultado de ações exitosas por parte da vigilância de controle da raiva canina e felina. No entanto, 17 casos foram confirmados sendo, seis em 2017 e 11 em 2018, todos associados com morcegos, reforçando a hipótese da mudança do perfil de transmissão do RABV no Brasil e apontando para a possibilidade de um crescente número de casos associados a quirópteros no país. Neste contexto, com a hipótese de que existe o risco da ocorrência de novos casos associados a morcegos, o presente projeto tem como proposta verificar a situação da raiva humana no Brasil, com a identificação de regiões mais vulneráveis. Diante dos resultados obtidos, espera-se contribuir para que teste sorológico para controle do status vacinal seja incluído na rotina da população submetida à imunização pré-exposição para raiva.

A raiva é uma doença com alta letalidade, a avaliação dos protocolos propostos para o tratamento desta doença com levantamento dos casos publicados é importante para se compreender quais são os pontos mais importantes que devem ser levados em consideração na terapia de suporte para pacientes com raiva. A doença possui maior incidência em locais onde o acesso a tratamento de saúde é precário. O protocolo de tratamento recomenda internação em unidade de terapia intensiva, exames diários, exames de media complexidade e medicações de alto custo. Paciente acometidos pela doença muitas vezes encontra-se em locais sem acesso a estes recursos, dificultando ainda mais o tratamento adequado destes pacientes.

Discutir pontos importantes no tratamento da raiva, assim como buscar terapêuticas adequadas com medicações mais eficazes é um desafio. Embora fatal quando os sinais clínicos se manifestam, a raiva é totalmente prevenível; vacinas, medicamentos e tecnologias estão disponíveis há muito tempo para impedir casos da doença. No entanto, a doença ainda causa dezenas de milhares de óbitos por ano no mundo. Dessa forma, este estudo busca contribuir para um maior entendimento dos protocolos clínicos atualmente utilizados no tratamento desta doença. Da mesma forma, testes precisos, com leitura fácil e acessível poderiam representar uma estratégia de diagnóstico.



### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. OBJETIVO GERAL**

Este estudo tem por objetivo realizar uma análise histórica da raiva no Brasil, avaliando sua transmissão e a mudança nas características epidemiológicas da doença e comparando dois protocolos de tratamento propostos para casos confirmados nos últimos anos.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- 1) Realizar uma revisão sistemática dos casos de Raiva no Brasil entre os anos de 2001 a 2018.
- 2) Analisar a situação e o perfil epidemiológico da raiva no Brasil durante o período de 2001 a 2018.
- 3) Realizar um estudo comparativo entre o protocolo de Milwaukee e o protocolo de Recife.
- 4) Descrever casos nos quais os protocolos de tratamento de raiva foram aplicados.

## **4. MÉTODOS**

### **4.1 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

Considerando que os dados sobre a raiva humana se encontram disponibilizados no Sistema De Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e os dados individuais serão utilizados de forma anônima, não será necessária a aprovação pelo comitê de Ética, conforme resolução 466 / 2012.

### **4.2 DESENHO DO ESTUDO**

Este é um estudo ecológico desenhado para analisar a distribuição da doença no Brasil assim como mudanças na sua transmissão nos últimos anos. Para isso inicialmente foi realizado um levantamento de todos os casos notificados no período de 2001 a 2018. Após essa etapa, buscou-se em literatura publicações dos casos notificados objetivando obter-se maiores detalhes sobre características clínicas da doença. Estas análises estão refletidas no primeiro artigo desta dissertação.

O segundo artigo é um estudo de revisão de literatura no qual realizamos uma análise comparativa entre os protocolos de tratamento de raiva, sendo o protocolo de Milwaukee e o protocolo de Recife. Para compreender melhor as situações nas quais os protocolos foram aplicados, buscamos em literatura médica relatos de casos nos quais os principais aspectos dos protocolos foram aplicados.

### **4.3 AMOSTRAGEM**

Foram levantados dados secundários disponíveis no Sistema de Informação de Agravos de Notificações (SINAN), o sistema oficial para a notificação de doenças de notificação compulsória para os anos entre 2001 e 2018. A coleta dos dados dos casos de raiva humana foi realizada no *website* do Tabnet do Datasus (<http://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude/tabnet/epidemiologicas-e-morbidade>). Foram gerados dois bancos, considerando o intervalo do período disponibilizado pelo Departamento de Informática do SUS (DATASUS): um banco com dados referentes ao período de 2001 a 2006 e um segundo banco com os dados de 2007 a 2018. Além da distribuição dos casos de raiva humano nos diferentes municípios brasileiros, foi analisado o perfil epidemiológico diante da possibilidade de mudança no padrão da doença nos últimos anos, onde buscou-se informações sobre a distribuição por

Unidade Federativa, por animal agressor e dados sobre as doses de vacinas distribuídas dentro do período de estudo.

As Informações coletadas no Banco de Dados foram tabuladas, de forma separada por município no qual houve casos de raiva. Os municípios foram separados naqueles de origem do paciente e municípios no qual foi realizada a notificação e o atendimento . Os pacientes também foram separados por sexo . Os animais envolvidos no acidente foram divididos entre caninos, felino, primatas não-humanos, morcegos, outros e sem informação. Após a coleta dos dados foram gerados, através do Software Excel, gráficos para melhor visualização dos resultados.

### ***Revisão sistemática: levantamento de casos de raiva humana em periódico científicos e em veículos de divulgação não especializados***

Foi realizada uma revisão sistematizada, caso a caso, de todas as notificações de raiva registradas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) entre janeiro de 2001 a dezembro de 2018. O intervalo do período estudado refere-se àquele disponibilizado pelo DATASUS. A revisão foi realizada em três passos, sendo:

1. Tabulação dos casos de raiva no *website* do Datasus (detalhada no item anterior);
2. Revisão bibliográfica por meio de pesquisa em periódicos indexados nas bases de dados “PubMed”, “Scielo”, “Google Scholar”, utilizando os descritores “raiva humana/human rabies” “raiva E Brasil/rabies AND Brazil” “raiva E caso/rabies AND cases”. A busca foi realizada em língua inglesa e portuguesa. Como critério de inclusão foram selecionados aqueles artigos que fazem a descrição do caso de raiva notificado no Brasil. Foram excluídos os artigos que descrevem aspectos moleculares, clínicos ou epidemiológicos de raiva que não fazem referencia a um caso em específico.
3. Busca não-sistemática na ferramenta de busca Google (google.com) utilizando descritores como “raiva no Brasil”, “caso de raiva”, “raiva humana”. Neste terceiro passo, o objetivo foi procurar na mídia geral e nos veículos de divulgação não especializados, informações e reportagens sobre todos os casos de raiva notificados a partir do levantamento realizado na etapa 1.

Todas as informações coletadas foram organizadas em planilha do software Excel, onde os dados referentes a cada caso identificado foram separados por ano de ocorrência, localidade, via de infecção e quando possível, a referência bibliográfica relativa àquele caso na literatura científica.

### ***Revisão dos casos de Raiva humana no qual foram utilizados para tratamento o protocolo de Milwaukee ou o protocolo de Recife***

Foi realizada uma revisão dos casos de Raiva em humanos, nos quais havia informações sobre a utilização de orientações presentes no protocolo de Milwaukee ou no protocolo de Recife. Esta revisão utilizou como base de dados o PubMed. Os descritores pesquisados foram: *Human rabies, Milwaukee Protocol, case report, rabies treatment*. Devido ao ano de publicação do Protocolo de Milwaukee ser 2005, foram excluídos todos os artigos com data anterior a publicação, exceto o caso índice que originou a confecção do protocolo. Também foram excluídos relatos de casos nos quais não houve aplicação dos principais tópicos do protocolo ou situações onde houve dúvidas sobre o diagnóstico de Raiva.

Todas as informações contidas na tabela, foram retirados dos artigos nos quais os casos foram publicados. Obteve-se informações referentes a idade da vítima de acidente, país no qual ocorreu o acidente, tempo de incubação e tempo de hospitalização entre o início do protocolo e o desfecho. Foi separado em pacientes que evoluíram para óbito e pacientes que sobreviveram. De acordo com o que era relatado nos artigos os pacientes que sobreviveram foram classificados, quanto ao grau de sequelas, como pacientes com sequelas leves, moderadas e sequelas graves. Nos artigos que apresentavam características filogenéticas no vírus, essas informações também foram tabuladas.

Realizada formatação de tabela com informações clínicas obtidas em artigos publicados dos casos de raiva no período definido. Levou-se em consideração informações clínicas que podem ser úteis para melhor entendimento da doença. Considerando-se a letalidade da Raiva de quase 100%, faz-se necessária análises de casos nos quais os pacientes sobreviveram para se obter uma melhor compreensão dos objetivos do tratamento e de como intervir de forma a reverter esse desfecho.

## **5. ARTIGO 1**

### **Systematic review of cases of human rabies in Brazil between 2001 and 2018.**

Leandro Augusto Ledesma <sup>1</sup>

Elba Regina Lemos <sup>2</sup>

Marco Aurélio Horta<sup>2</sup>

1. Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical pelo Instituto Oswaldo Cruz

2 Pesquisador(a) Doutor(a) do Instituto Oswaldo Cruz

Corresponding author

Leandro Augusto Ledesma

e-mail: [leandroledesma@gmail.com](mailto:leandroledesma@gmail.com)

tel: +55 21 99057 3688

## ABSTRACT

Rabies is an important and serious neglected public health problem in the world. Caused by a Lyssavirus, rabies virus (RABV) is responsible for cases of highly lethal encephalitis that affects 100% of ill individuals. In Brazil, during the last 27 years there has been a decline in the number of cases, with six cases reported in 2017, with a clear change in the transmission form since five cases were associated with bats. In order to describe demographic and epidemiological characteristics related to reported cases of rabies during the period from 2001 to 2018 in Brazil, the objective of this study was to perform a systematic review of all cases in the period using specific descriptors in Portuguese and English. A total of 159 cases of rabies were reported to Sinan between 2001 and 2018. The search tools in the PubMed, Google Scholar and SciELO databases identified a total of 290 references dealing with some aspect of rabies in Brazil. After the exclusion by reading the title, abstract or entire manuscript and the duplications between the tools, 13 articles were identified as being a reference for a specific case of rabies reported in Brazil. Cases of rabies in Brazil showed a decline from 2001 to 2016, especially those transmitted by canine bite. In the last two years there has been an increasing trend in the number of cases, but transmission has been occurring through bat biting. The number of cases of transmission by felines remained low with only 4 reported (2.48% of the total cases). Transmission cases per bite of non-human primates are also low, with a total of 5 cases (3.10%) during the analyzed period. North and Northeast are the States that concentrate the highest number of cases of rabies during the period. It is important for public health in Brazil that policy makers give visibility for a zoonotic disease of high lethality that needs to be included in the differential diagnosis of acute encephalitis.

Key-words: human rabies, Brazil, epidemiological profile, post-exposure prophylaxis



Rabies, a viral encephalitis most often transmitted by saliva exposure from infected animals, is considered a neglected reemerging disease, with a major impact on public health in poor communities and developing countries, despite the availability of a vaccine (WANG et al., 2018). With a mortality rate that, in the past, reached 100% of infected individuals after the onset of clinical manifestations (LIM; BARKHAM, 2010), classical rabies is caused by the prototype Rabies lyssavirus (RABV) genotype 1, belonging to the Rhabdoviridae family, genus Lyssavirus (Lyssa means rabies in Greek) which is divided into three phylogroups, with 15 more species considered to be RABV-related viruses (“International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)”, [s.d.]). Presenting global distribution, and being transmitted by several species of mammals, rabies is the oldest recorded zoonosis in human history. The Babylonians in the 23rd century BC already set fines for “crazy” dog owners which would bite people. In Brazil, the first cases of the disease date from the early twentieth century, called Biguaçu's epizootia, which later was identified as a case of rabies (JOSE RODRIGUES COURA, 2013).

Regarding epidemiological aspects, didactically rabies may present an (i) urban cycle - often associated with dogs, (ii) rural - maintained by the chiropteran *Desmodus rotundus* and herbivores, (iii) terrestrial wild associated with mainly canine wild vertebrates and (iv) aerial wildlife - maintained by chiroptera, hematophagous or not s. In the last 27 years, there was a decline in the number of cases in Brazil. In 1990, 72 cases were reported; in 2017, six cases were reported nationwide. It is possible to observe that there has been a change in the transmission of the disease. In 1990 most rabies cases were transmitted by dog bite. In 2017, of the six reported cases, none were related to dog bite, five of them attributed to bat bite and one due to feline bite (MINISTERIO DA SAUDE, 2018). This observation makes rabies control more difficult and vaccinations for outbreak



debellingis used to control disease transmission. In addition, there is an extremely high case fatality rate , with only 14 properly documented cases of patients who survived the disease worldwide. Among these survivor cases, only four patients had complete recovery of the neurological condition (M et al., 2015). The purpose of this study is to conduct an historical analysis of human rabies in Brazil and to assess the situation and epidemiological profile of rabies in Brazil from 2001 to 2018.

## MATERIAL AND METHODS

An historical analysis of human rabies in Brazil was conducted by surveying reported and confirmed cases of human rabies in Brazil from 2001 to 2018; secondary data were available in the Notified Disease Information System (SINAN), an official reporting system for compulsory notification diseases. Data collection of human rabies cases was performed on the Datasus Tabnet website (<http://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude/tabnet/epidemiologicas-e-morbidade>). Two banks were generated, considering the period interval provided by the Department of Informatics of SUS (DATASUS): a database with data referring to the period from 2001 to 2006 and a second bank with data from 2007 to 2018. Besides the distribution of cases of human rabies in different Brazilian municipalities, the epidemiological profile was analyzed regarding the possibility of change in the pattern of the disease in recent years.

To carry out this stage of the project, a systematic, case-by-case review of all rabies notifications recorded in the Notification Disease Information System (SINAN) from January 2001 to December 2018 was carried out. to that provided by DATASUS. The review was performed in three steps, as follows: 1) tabulation of human rabies cases on the Datasus website; 2) bibliographic review by searching the journals indexed in the

databases “PubMed”, “SciELO”, “Google Scholar”, using the descriptors “human rabies / human rabies” “rabies AND Brazil / rabies AND Brazil” “rabies AND case / rabies AND cases ”. The search was performed in English and Portuguese language. As inclusion criteria, we selected those articles that describe the case of rabies reported in Brazil. Manuscripts describing molecular, clinical or epidemiological aspects of human rabies that do not refer to a specific reported case were then excluded; 3) non-systematic search in the Google search engine (google.com) using descriptors such as “rabies in Brazil”, “rabies case”, “human rabies”. In this third step, the objective was to search the general media and non-specialized media for information and reports on all reported cases of rabies from the survey conducted in step 1. All information collected was organized in an Excel spreadsheet, where the data for each identified case were separated by year of occurrence, location, route of infection and when possible, the bibliographic reference for that case in the scientific literature.

## RESULTS

We identified 159 reported cases of rabies during the period from 2001 to 2018. Table 1 shows all reported cases of rabies in Brazil by location and animal aggressor, and it is possible to observe that many cases have no reports in the literature. The year with the largest number of cases was 2005, with 39 cases reported. In 2014, Brazil had no reported cases of rabies. The case notifications for the year 2018 were not available on SINAN until the date of 14.07.2019.

Table 1. Review of human rabies cases reported to Brazilian ministry of health between 2001 and 2018.

Number of cases	Year	City of notification	City of infection	Sex		Animal	Reference
				M	F		
19	2001	Anísio de Abreu	Caracol	1	0	No information	(DAHER et al., 2005)
		Bonfim do Piauí	Anísio de Abreu	0	1	Other	
		Dom Eliseu	Dom Eliseu	1	0	Dog	
		Dracema	Dracema	0	1	Cat	
		Fortaleza	Caucaia	1	0	Dog	
		Goiana	Minaçu	1	0	Dor	
		Grajau	Grajau	0	1	Dog	
		Itabaiana	Itabaiana	1	0	Dog	
		Itinga do Maranhão	Itinga Do Maranhão	1	0	Dog	
		Maceió	Arapiraca (1) e Mata Grande (1)	2	0	Dog	
		Mata do São Joao	Mata de São João	1	0	Dog	
		Ouro Preto do Oeste	Buritis	1	0	Dog	
		Pimenta Bueno	Pimenta Bueno (1) e Primavera de Rondônia (1)	2	0	Dog	
		Rolim de Moura	São Francisco do Guaporé	0	1	Dog	
		Salvador	Salvador	1	0	Dog	
São Joao do Araguaia	São Joao do Araguaia	1	0	Dog			
São Paulo	São Paulo	1	0	No Information			
5	2002	Belo Horizonte	Corinto	1	0	other	(DAHER et al., 2005)
		Fortaleza	Fortaleza (1) e Pindoretama (1)	1	1	Dog	
		Maceió	Murici	0	1	Dog	
		Marabá	Itupiranga	1	0	Dog	
16	2003	Dias D'Avila	Dias D'Avila	1	0	Dog	(DAHER et al., 2005)
		Fortaleza	Caucaia (1) Fortaleza (2), Maracanaú (1), Tururu (1) e Umirin(1)	4	2	Dog	
		Itororó	Itororó	1	0	Bat	
		Juazeiro	Juazeiro	1	0	Dog	
		Laranja da terra	Laranja Da Terra	0	1	Bat	
		Maceió	Marechal Deodoro	1	0	Dog	
		Rio Vermelho	Rio Vermelho	0	1	Dog	
		Salvador	Salvador	0	1	Dog	
São Luís	Barra da Corda (1), Jenipapo das Vieiras (1) e Lago da Pedra(1)	2	1	Dog			
28	2004	Araguaina	Floresta do Araguaia	1	0	Other	
		Belém	Viseu	2	0	No information	
		Lagoa Grande do Maranhão	Vitorino Freire	0	1	Cat	

		Pindaré-mirim	Pindaré-mirim	0	1	Dog	
		Portel	Portel	10	5	Bat	(WADA et al., 2004);(DA ROSA et al., 2006; MOREIRA; MOLINARO, 2008)
		Presidente Prudente	Pimenta Bueno	1	0	Other	
		Rio Branco	Xapuri	1	0	No information	
		São Luis	Lago da Pedra	1	1	Dog	
		São Paulo	Francisco Morato	1	0	Bat	SES-SP (2004) (MACEDO et al., 2006)
		Viseu	Viseu	1	2	Bat	(DA ROSA et al., 2006)
39	2005	Augusto Correa	Augusto Correa	3	2	Bat	(BARBOSA et al., 2008; MACEDO et al., 2006)
		Belém	Augusto Correa	3	5	Bat	
		Fortaleza	São Luís do Curu	1	0	Nonhuman primate	
		Grão Mogol	Grão Mogol	1	0	Bat	
		Nossa Senhora Do Socorro	Nossa Senhora do Socorro	1	0	Dog	
		São Luís	Candido Mendes (2), Carutapera (2), Godofredo Viana (2) e Turiaçu (6)	6	6	Bat	(KNEGT et al., 2006)
		Turiaçu	Turiaçu	3	7	Bat	(MENDES et al., 2009)
		Viseu	Viseu	1	0	Bat	
10	2006	Além Paraíba	São Jose do Vale do Rio Preto	1	0	Bat	
		Belo Horizonte	Prados	1	0	Other	(BRITO et al., 2011)
		Matriz de Camaragibe	Porto das pedras	1	0	Bat	
		Recife	Belém de Maria(1) e Lagoa Dos Gatos	0	2	Dog	
		São Luís	Pernalva(1) , Presidente Juscelino (1) , Santa Luzia (1) e Axixá (1)	3	1	Dog	
		Teresina	Barra da Corda	1	0	Dog	
1	2007	São Luís	Alcântara	1	0	Dog	
3	2008	Brasília	São Domingos	1	0	Bat	
		Fortaleza	Camocim	0	1	Bat	
		Recife	Floresta	1	0	Bat	
2	2009	São Luís	Vitorino Freire	1	0	Dog	(CASTILHO et al., 2013)
		Vitoria do Mearim	Vitoria do Mearim	1	0	Dog	
3	2010	Fortaleza	Chaval / Ipu	1	0	Nonhuman primate	(DUARTE et al., 2012)
		Frutuoso Gomes	Frutuoso Gomes	1	0	Nonhuman primate	
		Fortaleza	Ipu	1	0	Dog	
2	2011	Parnarama	Palmeirais	1	0	Dog	
		São Luís	São Jose do Ribamar	1	0	Dog	

5	2012	Barbalha	Jati	1	0	Nonhuman primate
		Nova ponte	Rio Casca	1	0	Bat
		São Luís	São Luís	1	1	Dog
		Tapurah	Tapurah	1	0	No information
5	2013	Humberto de Campos	Humberto de Campos	1	0	Dog
		Parnaíba	Parnaíba	1	0	Dog
		São Luís	Mirizal / São Luís do Ribamar	2	0	Dog / Nonhuman primate
2	2015	Teresina	Pio IX	1	0	Nonhuman primate
		Campo Grande	Corumbá	1	0	Dog
2	2016	Natal	Jacaraú	1	0	Cat
		Boa Vista	Boa Vista	1	0	Cat
6	2017	Fortaleza	Iracema	1	0	Bat
		Manaus	Barcelos	2	1	Bat
		Ponte Alta do Tocantins	Ponte Alta do Tocantins	1	0	Bat
		Recife	Recife	0	1	Cat
11	2018*	Paranamirin	Paranamirin	1	0	Bat
		Melgaço		-	-	Bat
		Ubatuba		1	0	Bat

During the period analyzed, transmission of rabies by canines accounted for 34.37% of cases while for bat bite 51.87% of cases. This result confirms the importance of guidelines for the control of chiropteran transmission of this disease. Thus, although Brazil has a drop in the number of cases by 2016, including 2014 with no reported cases of human rabies, surveillance and control of the disease needs to be reviewed and appropriately consider the new epidemiological profile that has been observed. In fact, cases of bat-associated rabies predominated in 2004, when 19 (67.8%) records were reported and in 2005, where 32 (82%) of the 39 cases were transmitted by bat bite. In this context, it is necessary to consider the need for pre-exposure prophylaxis in remote endemic areas where chiroptera exposure is frequent. It is also pertinent to consider that every bat accident is considered as a severe exposure.

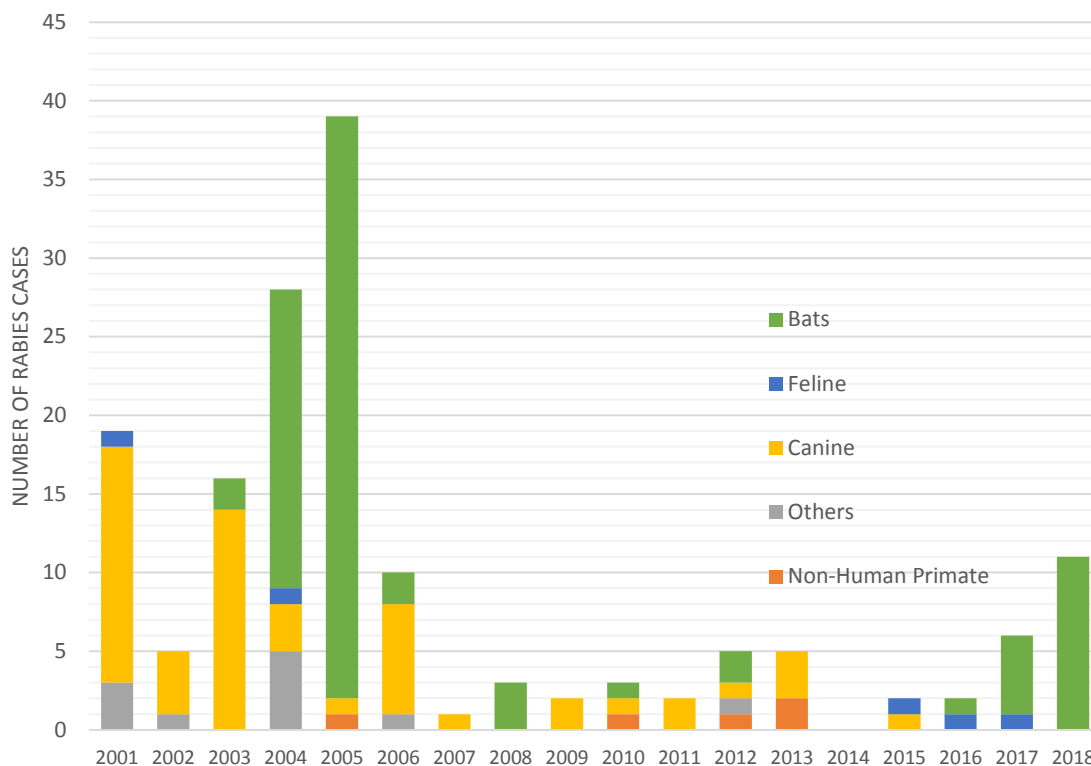


Figure 1. Number of rabies cases in Brazil from 2001 to 2018 according to the aggressor species.

The time series of rabies for the period studied begins with a decline between 2001 and 2002 followed by a large increase in rabies cases with rural transmission and a decrease in cases of urban transmission (Fig. 1). From 2003 to 2005 there is a large increase in cases of rural transmission of the disease, reaching in 2005 the number of 39 cases reported, the year with the highest number of cases in the series presented. This year there was an outbreak of the disease in the state of Maranhão, with cases mainly in the remote rural city, with patients being treated and reported in the capital, São Luis. As occurred in Amazonas (2017) and Para (2018) these outbreaks were from cases transmitted by Bats, confirming that this type of transmission is much more difficult to control. In 2017 and 2018 block vaccination measures were adopted to control the disease outbreak (MINISTERIO DA SAUDE, 2018). In the last two years there has been an

increasing trend in the number of cases whose transmission is possibly associated with bats. The North and Northeast Regions were responsible for over 90% of rabies cases in Brazil, and Pará and Maranhão were the states with the largest number of confirmed cases. The remaining cases are distributed in the Southeastern and Midwestern regions (Fig. 2). In addition, the results show a decline in urban rabies cases, with an increase in cases in rural areas from 2002 to 2007. From that period onwards, there is a general reduction with intermittent occurrence of urban rabies cases.

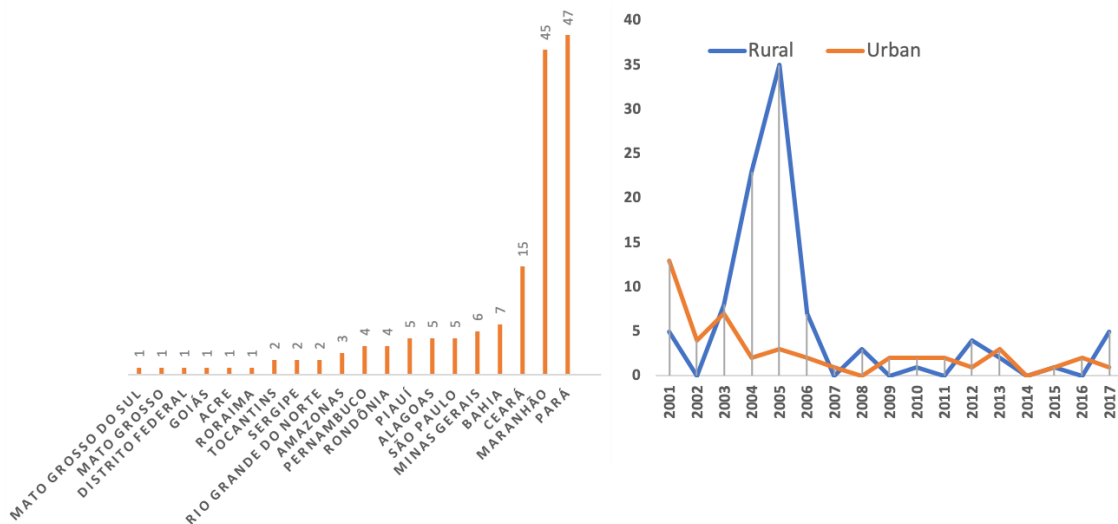


Figure 2: Number of reported rabies cases from 2001 to 2017 according to the Brazilian States and time series for rural and urban rabies.

## DISCUSSION

The results presented here show a change in the epidemiological profile of human rabies in Brazil. The number of cases of feline transmission remained low with only 4 (2.48% of the total cases), and the cases of biting transmission of non-human primates

presented also low, with a total of 5 cases (3.10%) during the analyzed period. In 2001, 76.4% of reported cases were transmitted by dog bites; in 2017, 80% of the cases were transmitted by bats bites. Given the good results of dog vaccination campaigns, cases of canine bite-transmitted rabies decreased over the study period. The incubation period and clinical disease in bat-induced rabies may be shorter, and the time between onset and death may also be shorter compared to the associated rabies cases (BEGEMAN et al., 2018).

The World Health Organization (WHO) in 2015 stated that it will be possible to eradicate dog transmitted rabies in the World by the year 2030. The organization's argument is based on the fact that we have an effective rabies prevention vaccine effective in preventing human rabies transmitted by dogs as well as preventing rabies in dogs (MOHAMMADI, 2016). Dog-transmitted human rabies peaked in the late 1980s and has since declined in number (MINISTERIO DA SAUDE, 2018). Preventing rabies in humans requires a combination of approaches. The first step is to identify rabies suspected animals and remove them from contact with humans. In cases of accidents with suspected animals, care must be taken to ensure that the disease does not occur. This care consists of wound cleaning and post-exposure prophylaxis applications. Pet vaccination provides additional protection for the transmission of rabies (BROWN et al., 2016).

Rabies transmission by dogs has been eliminated in Western Europe, Canada, United States, Japan, and some Latin American countries (WHO, 2017). In the United States, there has been a change in rabies transmission since the 1930s. With the progressive decrease in rabies cases in dogs, and consequently transmission of rabies, and an increase in the number of wild rabid animals. (SMITH; ORCIARI; YAGER, 1995). In India, the country with the largest number of rabies cases in the world, transmission occurs preferentially by accidents with dogs, being this animals the main reservoir of the



virus (NAGARAJAN et al., 2006). In this case, the control of zoonosis depends on public health policies aimed at mass vaccination of dogs (domestic or stray dogs). In Brazil, vaccination campaigns has been an important measure to control dog-transmitted rabies, as shown in this study.

Although an observed reduction in rabies cases in the last years, we observed in 2017 and 2018 two outbreaks of rabies at Amazonas State (3 cases) and in Para State (10 cases), both transmitted by bat bites. Considering the Amazon outbreak in 2018, the ministry of health reported a patient who survived rabies, being this the second patient who survives the disease in Brazil (SES-AM, 2018). The first case of rabies survivor occurred in 2008 in the city of Recife. The prevention of rabies transmitted by bats, basically resides in avoiding the access of bats to human beings.. They should be isolated using appropriate methods from houses, public buildings and adjacent structures to avoid direct association with humans. Such structures must be made bat-proof by sealing the entrances used by these animals. Controlling bat rabies through programs designed to reduce bat populations is neither feasible nor desirable (HYGNSTROM et al., 2014). The genus *Lyssavirus*, to which the rabies virus belongs, evolved in chiroptera long before the onset of canine rabies, initially being transmitted to insectivorous bats (BADRANE et al., 2001). The change in rabies virus transmission represents a greater difficulty in controlling the disease. Phylogenetic analysis of the virus is important information to define characteristics of transmission (BOURHY et al., 2008). Cases transmitted by non-hematophagous bats usually occur in such an accident, and the phylogenetic definition is important to understand the dynamics of transmission.

An additional, non-exclusive approach to rabies control in wild animals is the use of the oral rabies vaccine (RABORALV-RG) in this mammalian population. This vaccine is a recombinant poxvirus vector vaccine. This vaccine has already been tested for release

to ensure effective prevention to prevent the spread of rabies virus in targeted animals (MAKI et al., 2017). An important aspect in rabies control and epidemiology is the phylogenetic identification of the virus. This information is important for identification of endemic strains in the country and control of outbreaks (GERMANO, 1994). Investigation of phylogenetic characteristics in rabies virus animals is necessary to more fully define the extent of virus variation and to assist in the identification of all species reservoir involved in the maintenance of the disease at regional level. The situation should be considered as a constantly evolving process in light of evidence that the rabies virus overflows into new hosts under circumstances that lead to the adaptation of the virus to the new host (BERNARDI et al., 2005). The inability of conventional immunization as a rabies control measure against emerging new lyssaviruses, mainly transmitted by chiropterans, has serious implications for public health (FOOKS, 2004).

In the USA since 2014, the bat is the main wild animal identified as a carrier of the rabies virus, thus being a possible transmissor of the disease, surpassing racoon and the variants this animal. Currently in Brazil the cell culture rabies vaccine is indicated for all bat accidents, regardless of the severity of the injury (MINISTERIO DA SAUDE, 2018). Protection against disease occurs after the development of neutralizing antibodies by the exposed person, this immunity status is reached approximately 14 days after vaccine administration. Studies show that all patients who receive rabies vaccine develop neutralizing antibodies against the disease (VODOPIJA; BAKLAIĆ; VODOPIJA, 1999), at levels acceptable as protective (above 0.5 IU / ml) (WHO - EXPERT CONSULTATION ON RABIES, 2005) There is no difference in vaccine effectiveness comparing intramuscular and intradermal routes of administration (BRIGGS et al., 2000). The difficulty of access to health services, as well as the precariousness of the service offered in places where there is a higher number of rabies cases, is an important factor

for the occurrence of the disease in these regions. The main points in the control of the disease are the identification of rabid animals and post-exposure prophylaxis, units with poor health conditions do not provide sufficient support for this control to be effective.

The epidemiological change in rabies viruses circulating in Brazil has been reported since the early 1990s. Studies have shown that even terrestrial animals diagnosed with rabies had been infected with bat virus strains (QUEIROZ et al., 2012) confirming that new strategies to control this disease should be adopted. Our results show that the Brazilian States of the North and Northeast are the states that concentrate the largest number of rabies cases during the period, concentrated mainly in the states of Maranhão, Piauí and Ceará. One factor could be the difficulty of access to health systems, important for the control of the disease, which should preferably be done through adequate medical care with prescription of post-exposure prophylaxis, taking into consideration the displacement of rabies transmission by chiropterans. In addition to vaccination of domestic animals, according to the protocol for rabies prevention of the Ministry of Health. Climate characteristics of the North and Northeast also make part of the factors that explain the largest number of cases in these regions. These regions have lower Human Development Indexes (Radar IDHM, 2019) when compared to other regions of the country, probably lower rates of access to education and Public Health play an important role in this greater number of cases.

## Referencias

BADRANE, H. et al. Evidence of two Lyssavirus phylogroups with distinct pathogenicity and immunogenicity. *Journal of Virology*, v. 75, n. 7, p. 3268–3276, abr. 2001.

BARBOSA, T. F. S. et al. Molecular epidemiology of rabies virus isolated from different sources during a bat-transmitted human outbreak occurring in Augusto Correa municipality, Brazilian Amazon. *Virology*, v. 370, n. 2, p. 228–236, 20 jan. 2008.

BEGEMAN, L. et al. Comparative pathogenesis of rabies in bats and carnivores, and implications for spillover to humans. *The Lancet. Infectious Diseases*, v. 18, n. 4, p.e147–e159, 2018.

BERNARDI, F. et al. Antigenic and genetic characterization of rabies viruses isolated from domestic and wild animals of Brazil identifies the hoary fox as a rabies reservoir. *The Journal of General Virology*, v. 86, n. Pt 11, p. 3153–3162, nov. 2005.

BOURHY, H. et al. The origin and phylogeography of dog rabies virus. *Journal of General Virology*, v. 89, n. 11, p. 2673–2681, 2008.

BRIGGS, D. J. et al. Antibody response of patients after postexposure rabies vaccination with small intradermal doses of purified chick embryo cell vaccine or purified Vero cell rabies vaccine. *Bulletin of the World Health Organization*, v. 78, n. 5, p. 693–698, 2000.

BRITO, M. G. DE et al. Antemortem diagnosis of human rabies in a veterinarian infected when handling a herbivore in Minas Gerais, Brazil. *Revista Do Instituto De Medicina Tropical De Sao Paulo*, v. 53, n. 1, p. 39–44, fev. 2011.

CASTILHO, J. G. et al. Método de diagnóstico Antemortem da raiva humana por meio de técnicas de biologia molecular, utilizando saliva e biópsia de pele da região da nuca. BEPA. Boletim Epidemiológico Paulista (Online), v. 10, n. 112, p. 01–09, abr. 2013.

DA ROSA, E. S. T. et al. Bat-transmitted Human Rabies Outbreaks, Brazilian Amazon. Emerging Infectious Diseases, v. 12, n. 8, p. 1197–1202, ago. 2006.

DAHER, E. D. F. et al. Renal involvement in human rabies: clinical manifestations and autopsy findings of nine cases from northeast of Brazil. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, v. 47, n. 6, p. 315–320, dez. 2005.

DUARTE, N. et al. RAIVA HUMANA TRANSMITIDA POR SAGUI-IPÚ/CEBRASIL-2010. 2012.

EXPERT CONSULTATION ON RABIES (ED.). WHO Expert Consultation on Rabies: first report. Geneva: WHO, 2005.

FOOKS, A. The challenge of new and emerging lyssaviruses. Expert Review of Vaccines, v. 3, n. 4, p. 333–336, ago. 2004

GERMANO, P. M. [Advances in rabies research]. Revista De Saude Publica, v. 28, n. 1, p. 86–91, fev. 1994.

HYGNSTROM, S. E. et al. Prevention and Control of Wildlife Damage, 5th Edition. 2014

International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Disponível em: &lt;<https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>&gt;. Acesso em: 2 out. 2019

JOSE RODRIGUES COURA. Dinâmica das Doenças Infecciosas e parasitárias. Segunda Edição ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

KNEGT, L. V. et al. Raiva humana transmitida por morcegos no alto turi, ma julho-setembro de 2005.

LIM, P. L.; BARKHAM, T. M. S. Serologic response to rabies pre-exposure vaccination in persons with potential occupational exposure in Singapore. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*, v. 14, n. 6, p. e511-513, jun. 2010.

M, N. et al. Unique clinical and imaging findings in a first ever documented PCR positive rabies survival patient: A case report. *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, v. 70, p. 83–88, set. 2015.

MA, X. et al. Rabies surveillance in the United States during 2017. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 253, n. 12, p. 1555–1568, 5 dez. 2018.

MACEDO, C. I. et al. Diagnosis of human rabies cases by polymerase chain reaction of neck-skin samples. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 10, n. 5, p. 341–345, out. 2006.

MAKI, J. et al. Oral vaccination of wildlife using a vaccinia-rabies-glycoprotein recombinant virus vaccine (RABORAL V-RG®): a global review. *Veterinary Research*, v. 48, n. 1, p. 57, 22 2017.

Manual de Diagnóstico Laboratorial da Raiva. Ministério da Saúde. p. 108.

MENDES, W. DA S. et al. An outbreak of bat-transmitted human rabies in a village in the Brazilian Amazon. *Revista de Saúde Pública*, v. 43, n. 6, p. 1075–1077, dez. 2009.

MINISTERIO DA SAUDE, 2018. Raiva: o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/raiva>>. Acesso em: 8 set. 2019.

MOHAMMADI, D. Moves to consign rabies to history. *The Lancet. Infectious Diseases*, v. 16, n. 10, p. 1115–1116, 2016.

MOREIRA, D. B.; MOLINARO. Iniciação científica na educação profissional em saúde: articulando trabalho, ciência e cultura. Vol. 3 Vol. 3. Rio de Janeiro: EPSJV, 2008.

NAGARAJAN, T. et al. Molecular Epidemiology of Rabies Virus Isolates in India. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 44, n. 9, p. 3218–3224, set. 2006.

NATIONAL ASSOCIATION OF STATE PUBLIC HEALTH VETERINARIANS et al. Compendium of Animal Rabies Prevention and Control, 2016. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 248, n. 5, p. 505–517, 1 mar. 2016.

ProMED-mail. Disponível em: <<https://www.promedmail.org/>>. Acesso em: 24 set. 2019.

QUEIROZ, L. H. et al. Rabies in southeast Brazil: a change in the epidemiological pattern. *Archives of Virology*, v. 157, n. 1, p. 93–105, jan. 2012.

Radar IDHM. Disponível em: <[http://www.ipea.gov.br/portal/index.php?option=com\\_content&view=article&id=34682](http://www.ipea.gov.br/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=34682)>. Acesso em: 2 out. 2019.

SES-AM. Jovem que sobreviveu à raiva humana inicia tratamento de reabilitação na FMT-HVD -SUSAM. Disponível em: <<http://www.saude.am.gov.br/visualizar-noticia.php?id=3117>>. Acesso em: 2 out. 2019.

SES-SP. Relato de caso de raiva humana após exumação no Município de São Paulo. Revista de Saúde Pública, v. 38, n. 5, p. 741–742, out. 2004.

SMITH, J. S.; ORCIARI, L. A.; YAGER, P. A. Molecular epidemiology of rabies in the United States. *Seminars in Virology, Molecular Epidemiology of Viruses*. v. 6, n. 6, p.387–400, 1 dez. 1995.

SMS - RIO. Secretaria Municipal de Saude - Cidade do Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://www.rio.rj.gov.br/web/sms/exibeconteudo?id=4377220>>. Acesso em: 2 out. 2019.

VODOPIJA, I.; BAKLAIĆ, Z.; VODOPIJA, R. Rabipur: a reliable vaccine for rabies protection. *Vaccine*, v. 17, n. 13–14, p. 1739–1741, 26 mar. 1999

WADA, M. Y. et al. Surto de raiva humana transmitida por morcegos no município de portel-pará, março/abril de 2004. p. 5, 2004.

WANG, Z. et al. Development of a relative potency test using ELISA for human rabies vaccines. *Biologicals: Journal of the International Association of Biological Standardization*, v. 55, p. 59–62, set. 2018.

WHO | Epidemiology and burden of disease. Disponível em: <<http://www.who.int/rabies/epidemiology/en/>>. Acesso em: 8 set. 2019.



## **6. ARTIGO 2**

**Comparing clinical protocols for the treatment of human rabies: Brazilian (Recife) and Milwaukee protocol.**

**Comparação entre os protocolos para o tratamento da Raiva humana: Milwaukee Vs Recife.**

Submetido ao Brazilian Journal of Infectious Diseases

Leandro Augusto Ledesma<sup>1</sup>, Elba Regina Lemos<sup>2</sup>, Marco Aurélio Horta<sup>3</sup>

1. Mestrando no Programa de pós-graduação de Medicina Tropical
2. Laboratorio de Ricketiose e Hantavirose – Pavilhão HPP – Instituto Oswaldo Cruz
3. Plataforma NB3 Pavilhão HPP - Instituto Oswaldo Cruz

Corresponding author  
Leandro Augusto Ledesma  
Phone: +55 21 99057 3688  
e-mail: [leandroledesma@gmail.com](mailto:leandroledesma@gmail.com)

## Introduction

Rabies is a disease caused by viruses of the genus *Lyssavirus*, member of the Rhabdoviridae family that can infect any mammal (1). The rabies virus (RABV) is enveloped and bullet shaped, measuring 180 X 75 nm (2). Although rabies is a vaccine-preventable disease, it accounts for 60,000 deaths a year worldwide. Approximately 15 million people receive some post-exposure prophylaxis (PEP) for rabies annually (3–6). Even with the global distribution of the disease, the largest number of cases occurs in Asia and Africa, accounting for 95% of cases, mainly transmitted by dog bites (7). Considering years of life lost, rabies ranks seventh among infectious diseases (8).

The RABV incubation period is quite variable, and the first symptoms may occur from 20 to 90 days after exposure (9). Early symptoms are due to viral replication in dorsal ganglion root and include pain, paraesthesia and/or pruritus. After a short prodromal phase (about 48-72 hours) the patient begins an acute neurological phase, characterized by clinical neurological manifestations. Two clinical forms are recognized in rabies presentation: furious (also called Tropical encephalitis) and the paralytic form (10). In the furious presentation, typical symptoms are agitation, hypersalivation and hydrophobia. In the paralytic form there is muscle weakness and paralysis. Both forms tend to progress to coma and death (11).

Symptoms such as hydrophobia and aerophobia have a strong relationship with rabies, but for definitive diagnosis specific laboratory tests are required, that can differentiate rabies from other viral encephalitis (7). For rabies diagnosis, patient saliva samples and hair follicle biopsy can be obtained. Molecular tests for detection of viral antigen or viral RNA (RT-PCR) in hair follicles have better sensitivity compared to saliva viral screening (98% vs 62-70%) (12). It is important that when a case of rabies is

suspected, several samples of different materials are collected in order to obtain the diagnosis.

Although rabies has a high lethality, there are reports in the literature of patients that survived the disease. About 20 cases are described as survivors worldwide (13). Two clinical protocols can be used to treat patients with rabies. These protocols are known as the Milwaukee Protocol and the Recife Protocol (14). In 2003, researchers proposed a therapy for rabies treatment including vaccination, rabies immunoglobulin, ribavirin, interferon gamma, and Ketamine (15). The following year, a 15-year-old girl with a bat-bite on her right hand received a combination of drugs that was believed to cure rabies. This patient had neutralizing antibody titers within 48 hours of treatment (13). She was kept in an induced coma with deep sedation, received amantadine and Ribavirin (antivirals) and survived with a few sequels. This treatment became known as the “Milwaukee Protocol”. After this first case the Milwaukee Protocol was used in at least 39 other similarly treated cases. The effectiveness and lethality of rabies using the Milwaukee Protocol cannot be quantitatively estimated due to difficulties in obtaining information on the cases in which it was used. In the US there was a case of rabies survivor, in which several precepts of the Milwaukee protocol were applied. This case occurred in an 8-year-old patient from California in 2011 (16). Since its first publication in 2004 the Milwaukee Protocol has undergone some modifications - the latest publication of this protocol is version 6, published in November 2018 (14).

In Brazil, the first case of a patient who survived rabies occurred in Recife in 2008. The patient, a 16-year-old girl, received a treatment similar to that recommended by the Milwaukee protocol (17). This protocol was named Recife Protocol (14) similar to Milwaukee's case, where the patient suffered a bat bite, receiving medical attention three weeks after the incident. In 2018, other patient survived from rabies in Brazil, after

applying the Recife protocol. The 17-year-old boy acquired rabies after a bat bite. The aim of this paper is to compare the two protocols presented above as well as to analyze the cases in which the protocols were used to evaluate outcome, reports of medications used, incubation time, and hospitalization time of each case, published in the literature.

## MATERIAL AND METHODS

Comparative analyzes were performed between the Milwaukee Version 6.0 protocol and the Recife protocol. Survey data on cases that survived and patients who died after the protocol was published were conducted using the PubMed and Google Scholar databases. We searched the pubmed database using the terms “rabies survivor” and “rabies AND milwalkee protocol”, and “rabies AND Recife protocol” using the years 2004 to 2019 as limiters. We found 65 articles using these terms. After reading the abstract, 38 articles were excluded because they did not fit the aim of this paper, two articles were excluded due to duplicity. Many cases of rabies, especially when patients evolve to death, are not published in the literature, even though the Milwaukee protocol has been used. There are also cases of patients who underwent treatment, according to the proposed protocol, patients survive, however the cases are not published in indexed journals. In order to reduce these limitations, we searched the Google Schollar, using as descriptors “rabies survivor” and “Milwalkee protocol applied in rabies cases”, after reading the titles of the first hundred results of this search we obtained 14 articles and case reports that were included in this work.

The information comparing the two protocols was tabulated using a Microsoft Excel spreadsheet, separated into two columns for the Milwaukee protocol and the Recife protocol. The variables collected after reading the protocols were classified as related to intensive care of the patient, recommended or not recommended medications,

complementary exams that should be requested, specific exams for rabies. Regarding the periodicity exams that should be requested are also tabulated in the data. When one of the protocols does not mention something that is cited in the other, this information has been left blank in the table. D1 was defined as the first day of protocol opening and or subsequent days following numerical order. For glycemic control the recommendation is through insulin dripping or regular insulin use as needed, varying from protocol to protocol. For temperature control the Celsius unit was used.

All information gathered from case reports in which the Milwaukee protocol was applied were sent to spreadsheets using gender, age, aggressor species, date of transmission, date of clinical presentation, date of protocol opening, outcomes, region of occurrence, use of ketamine, amantadine and/or ribavirin, sedation, phylogenetic analysis of the virus related to the case described. We analyzed the cases published in the literature, considering the beginning of the case that originated the Milwaukee protocol in 2004. We ruled out cases in which the transmission of the disease occurred after transplantation of organs from a patient with rabies.

## RESULTS

We observed some differences between the protocols. Table 1 presents the main aspects of each protocol. We found 39 published cases in which principles of the Milwaukee Protocol were applied (Tab. 1) Both protocols draw attention to the importance of electrolyte control patient with sores. In the reef protocol draws attention to complications of hypernatremia and hyponatremia. Hypernatremia may be caused by dehydration or may be due to Diabetes Insipidus. In these cases, it is important to define the cause for the correct treatment; an important exam to define the etiology is urinary

density. If you confirm a diagnosis of Diabetes Insipidus, Desmopressin or vasopressin is indicated.

Hyponatremia can also be a complication, the two most likely hypotheses being inappropriate antidiuretic hormone secretion syndrome (SSIHAD) or salt-losing brain syndrome (SCPS). When setting SSIHAS, it is important to define Norm or hypervolemia, in which case strict control of hydration becomes essential. It is important to collect Uric Acid to make the differential diagnosis with SCPS, which will be decreased in case of SCPS. In SCPS, urinary sodium should be dosed and the use of Fludrocortisone or Hydrocortisone should be considered.

Table 1 - Comparison between Milwalkee and Recife protocols.

	<i>Milwalkee</i>	<i>Recife</i>
<i>Vaccine Or Immunoglobulin</i>	not recommend	not recommend
<i>Isolation</i>	recommended	recommend
<i>Sedative To Aggressive Sedation Withdrawal</i>	recommend	ramsey IV
<i>Hyponatremia</i>	initiate progressive withdrawal after D8 – complete on D12	after 3-5 IU antibody titers in CSF
<i>Hypernatremia</i>	attention on D5 to D8 - Healthy Losing Brain Syndrome (SCPS) no recommendations	to evaluate diagnoses of SCPS and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion.
<i>Glycemic Control</i>	insulin dripping use	Treating Causes - Dehydration or Diabetes Insipidus Insulin as needed
<i>Diuresis</i>	0.5 ml / kg / h	0.5 ml / kg / h
<i>Temperature</i>	35 - 37 C	35 - 37 C
<i>Medications</i>		
<i>Ketamine</i>	Recommended	recommend
<i>Midazolam</i>	Recommended	Recommend
<i>Fentanyl</i>	contraindicated	Not recommended
<i>Haloperidol To Improve Sedation</i>	recommended	-
<i>Amantadine</i>	recommended	recommended
<i>Vitamine C</i>		indicated 1 g IV / day
	indicated 250mg-500g IV / day	

<i>Sapropterin or Biopterin</i>	sapropterin 5mg / kg / day	
		biopterin 8 mg / kg IV 8 / 8h
<i>Fluorocortisone Or Hydrocortisone</i>	Recommended	Recommended
<i>Complementary Exams</i>		
<i>Serum Na<sup>+</sup> Dosage</i>	twice a day	twice a day
<i>Serum Mg<sup>++</sup> Dosage</i>		daily
	daily between D5 - D8 and D12 - D15 days	
<i>Serum Zinc</i>	weekly	weekly
<i>Nuclear Magnetic resonance</i>	recommended	recommended
<i>Transcranial Doppler</i>	daily	daily
<i>Eyes Ultrasound</i>	daily	no comments
<i>Virology And Antibodies</i>		
<i>Saliva RT-PCR / PCR</i>	daily	daily
<i>Serology</i>		twice a week
	daily until D14 - after D14 doing once or twice times a week	
<i>Spinal Cerebral Fluid Antibodies</i>	twice times a week	weekly
<i>Spinal cerebral fluid</i>		no comments
	cellularity and biochemistry – twice times a week	
<i>Tetrahydrobiopterin Dosage</i>	don't comment	
		15 after confirmation + another dosage 15 days after full dose replacement

Milwaukee and Recife protocols have many similarities in care related to rabies patients, being important the treatment and care of the patient in intensive care units. Both protocols indicate deep sedation, antiviral use, constant concern with electrolyte balance, and vasoconstriction related to the condition.

The Milwaukee protocol highlights hyponatremia as a possible complication on the fifth day of hospitalization, and the use of prophylactic fludrocortisone may be indicated, also pointing out that one of the causes of this disorder may be dehydration. This change may contribute to worsening brain injury, so the recurrent sodium dosage is

important. The Milwaukee protocol recommends that it be done daily, and the Recife protocol states that sodium dosing should be performed twice a day.

Cerebral vasospasm is also associated with complications in the patient with rabies. Both protocols recommend daily transcranial Doppler for evaluation of this complication. In Milwaukee protocol there is the recommendation to make the USG trans-orbital settings for cases of intracranial hypertension. As a preventive measure of cerebral vasospasm, Sapropterin or Biopterin is used. Vasospasm in rabies cases and due to BH<sub>4</sub> (Tetrahydrobiopterin) deficiency, this substance is essential for the synthesis of neural nitrous oxide (23), an important cerebral vasodilator. The Recife protocol states that Biopterin should be used as soon as the diagnosis of rabies is suspected. In the Milwaukee Protocol, it is stated that Sapropterin should be prescribed from the fifth day of hospitalization, as this period is characterized by the higher risk of vasospasm and related complications. In the Brazilian protocol, BH<sub>4</sub> dosage is recommended to evaluate Biopterin activity at two different times (fifteenth day of hospitalization and 15 days after replacement at maximum dose).

Another different point in the protocols refers to sedation withdrawal. In the Milwaukee protocol sedation should be gradually removed after the eighth day, and on the twelfth day the patient should be without sedation. In the Recife protocol, as a goal of avoiding immunomodulation, sedation withdrawal is recommended according to rabies virus neutralizing antibody titrations. Rabies-specific tests (Serology and PCR) are indicated repeatedly in both protocols. BH<sub>4</sub> dosage is described in the Recife protocol, this substance is associated with cerebral vasospasm in a patient with rabies, although the Recife protocol recommends the prophylactic use of Biopterin if it is low in CSF collection. should be maintained for four to six months, followed by a new CSF BH<sub>4</sub> dosage.



## DISCUSSION

Vaccine and the use of immunoglobulin are contraindicated by both protocols. The development of antibodies in the CNS against rabies is essential for curing the disease. Administration of immunoglobulin may delay these. Sedation of patients with rabies should preferably be done using Midazolam and Ketamine (19). Ketamine is a noncompetitive antagonist for the N-methyl-D-aspartate receptor (NMDA). This medication having an antiviral effect (20).

Amantadine is a synthetic antiviral agent that can inhibit viral replication by binding to the NMDA antagonist receptor (21). This drug is also indicated in both protocols analyzed. Other medications with antiviral activity, such as Ribavirin and Interferon, were indicated in the early versions of the Milwaukee protocol. Withdrawal of these medications was due to the immunosuppressive effect caused by them (22).

A severe immune response in the central nervous system can cause damage and dysfunction, contributing to the death of patients. The cells present in the microglia present T-cell viral antigens which activate and produce cytokines and migration of mononuclear cells. An exaggerated inflammatory reaction may cause CNS damage. These damage cause the release of nitric oxide; this substance may be neurotoxin (24).

Ribavirin, a nucleotide analog, has the ability to inhibit rabies virus replication in vitro, but has not shown benefit when used in cases of human rabies (25). Amantadine and ketamine appear to play a key role in the treatment of rabies, both medications have antiviral effects. Other drugs have also shown in vitro effects to inhibit rabies virus replication. Pyrimethamine has been shown to have antiviral effects in laboratory experiments, but activity could not be replicated in animal models (26). Favipiravir has

been shown to be an antiviral agent with activity against various viruses such as arenavirus, bunyavirus, flavivirus, foot-and-mouth disease and influenza in vitro and experimental animal models (27). This drug has antiviral activity against rabies virus in vitro and in laboratory animal models (28). There is a need for more data in preclinical research so that this medicine can be used in patients with human rabies.

From 2004, the year in which the Milwaukee protocol was first applied, there were 38 published cases in which the protocol was applied (Table 2). Among the described cases, there were eleven cases of patients who survived. In these cases, the transmission of the disease occurred by dog accident in six cases, due to bat accident in five cases and one case of transmission was after cat exposure. The incubation period of the disease, a very controversial topic in the literature, ranged from 22 days to 24 weeks. In cases that did not survive the disease, this time ranged from 23 days to 36 weeks.

Vaccination and immunoglobulin, contraindicated by the protocols, were used in some reports, most of them as prophylactic measures after exposure and prior to the onset of symptoms. Understanding the pathophysiology of the disease one might think that early antiviral treatment could result in better disease survival, but in the cases reported here this fact has not been true. There were patients who received treatment and medical support with only 2 days (29–33) after the onset of symptoms, using Ketamine and amantadine (medicines with antiviral action against rabies virus) and yet were unsuccessful with treatment (34).

Table 2. Patients treated with Milwaukee protocol: survivors and death cases.

Sex	age	species	T1	T2	Outcome	T3	Year	Country	M1	M2	M3	Induced coma	Virus	Reference
M	15	-	-	3	Death	26	2015	India	9	1	2	1	no information available	(32)
M	33	dog	8	5	Death	8	2008	Canada	2	1	1	1	no information available	(35)
M	16	Bat	6	5	Death	7	2006	US (TX)	1	1	2	1	no information available	(36)
F	10	Bat	16	12	Death	15	2010	US (IND)	1	1	1	1	<i>Lasionycteris noctivagans</i> bat variant	(29)
M	11	Dog	104	2	Death	27	2006	US (CA)	1	1	1	1	no information available	(29,30)
M	73	Bat	24	15	Death	64	2007	Canada	1	1	1	1	no information available	(37)
M	55	Dog	6	8**	Death	-	2009	German	1	1	2	1	no information available	(38)
F	34	Bat	3.5	6	Death	20	2007	Netherlands	1	1	1	1	duenhage Bloodline	(39)
M	5	Dog	5	5	Death	22	2007	Guinea E	1	1	1	1	gabon canine rabies type virus	(40)
M	55	Bat	6	14***	Death	15	2009	US (MS)	1	1	2	1	no information available	(41)
F	9	Cat	4	6	Death <sup>+</sup>	75	2015	Colombia	1	1	1	1	RABVs associated with vampire bats in Colombia	(42,43)
M	15	Bat	20	17	Death	16	2009	Colombia	1	1	1	1	RABV associated with the Tricolor Bat ( <i>Perimyotis subflavus</i> )	(44)
F	37	Dog	96	10	Death	35	2010	UK - SA	1	1	1	1	RABV variant found in Hematophagus bat	(45)
M	42	Dog	-	7	Death	24	2009	US (VN)	9	9	9	9	No information available	(46)
F	11	Cat	6	2	Death	-	2010	Romania	1	1	1	1	RABV found in Southeast Romania	(31)
F	41	Dog	11	6	Death	15	2012	Portugal	1	1	2	1	RABV lineage Africa 2 crane B	(47)
M	24	Dog	28	7	Death	17	2011	US (NY)	9	1	2	1	Canine RABV found in Afeghanistan	(48)
M	63	Dog	12	7	Death	30	2011	US (MA)	9	1	2	1	RABV Associated with Bat Motes (Eared)	(49)
M	9	Monkey	5	18	Death	7	2011	BR (CE)	1	1	2	1	No information available	(50)
M	29	Dog	-	25	Death	35	2011	SA	9	1	1	9	No information available	(51)
M	32	Dog	12	2	Death	14	2011	India	1	1	1	1	No information available	(32)

M	40	Dog	3.5	11	Death	22	2012	Italy	2	2	2	2	Arcticlike1 lineage of the rabies virus (RABV) circulating in southern Asia, northern India and the Middle East	(52)
M	41	Dog	-	-	Death	99	2012	US (MS)	9	9	9	9	RABV found in North American Haitian and Guaximin dogs	(53)
F	58	Dog	36	4	Death	10	2014	UK	1	1	2	1	Ancient RABV evolved in 500years from linh to polar region gems , Currently found in Asia regions	(54)
M	28	Dog	-	11	Death	22	2013	US (TX)	1	1	2	1	No information available	(55)
M	30	Dog	16	2	Death +	36	2013	China	9	9	9	9	No information available	(33)
M	23	Dog	16	3	Death	11	2015	India	1	1	2	1	No information available	(56)
M	12	Dog	38	-	Death	13	2019	Saudi Arabia	9	9	9	1	No information available	(64)
F	15	Bat	4	5	S1	76	2004	US (WC)	1	1	1	1	No information available	(13)
M	15	Bat	4	7	S2	100	2008	Brazil (PE)	1	1	2	1	No information available	(17)
F	17	Bat	11	18	S1	34	2010	US (TX)	2	2	2	2	No information available	(57)
M	4	Dog	3	-	S3	50	2016	India	2	2	2	1	No information available	(58)
F	17	Dog	3	13	S1	90	2011	India	1	1	1	1	No information available	(59,60)
F	8	Cat	-	9	S1	36	2011	US (CA)	1	1	2	1	No information available	(16)
M	4	Dog	23	-	S3	90	2012	RSA	2	2	2	2	No information available	(61)
M	13	Dog	5	-	S3	-	2014	India	2	2	2	1	No information available	(59)
M	6	Dog	3	-	S3	-	2015	India	2	2	2	1	No information available	(56)
M	14	Bat	-	-	S1	40	2018	Brazil	1	1	1	1	No information available	(18)
M	8	Dog	20	8	S2	90	2019	India	9	9	9	9	No information available	(62)

1: used

2: not used

9: no information

T1 - incubation period

T2- Time between onset of symptoms and opening of treatment protocol (days)

T3 - Time elapsed between hospitalization and death or hospital discharge (days)

S1 - Survivor with few sequels

S2 - Survivor with moderate sequel

S3 - Survivor with severe sequelae

M1 – amantatin

M2 – Ketamin

M3 – Ribavirin

\*\* Vaccination performed one day before hospitalization

\*\*\* - Protocol not initiated due to severity of neurological condition

+ - the cause of death was not attributed to rabies virus infectio

In the case reports of patients who survived rabies, it is noted that three cases (56,57,59) received rabies vaccination and immunoglobulin even after the onset of symptoms. Case presented as number 28 received immunoglobulin dose one day after the onset of neurological symptoms of the disease. Perhaps Immunoglobulin, when applied at the onset of symptoms, preferably during the period of centripetal migration of the virus, to the dorsal nerve roots, this medication may be important in treating the disease.

Rabies, a disease with a high lethality rate, with treatment protocols that are widely questioned in the medical literature, may require effective antiviral treatment that is administered early in the clinical picture of the disease. The phase in which the virus is in the CNS, causing encephalitis, may be too late for effective administration of available therapy. The best option for the treatment of rabies is still immunoglobulin associated vaccination, both applied early in relation to the accident with an animal carrying the virus. When this therapeutic approach is not performed, the available drugs are inefficient to block the evolution of the disease.

Among the patients who survived the disease and acquired it after an exposure to infected animals, excluding cases of patients who acquired the virus after transplantation, none is older than 18 years. Being younger patients aged 4 years and older patients aged 17 years.

All patients who survived rabies had a hospital stay longer than 30 days. This fact may be explained by the severity of the disease, requiring treatment in intensive care units and in-hospital rehabilitation care. Many patients still undergo a rehabilitation process at home or in specialized centers. There are reports of patients who remain bedridden and needing homecare due to disease sequelae (2–5).

Patient still die of rabies due to protocol complications such as vasospasm, diabetes insipidus and electrolyte disturbances leading to arrhythmias and

cardiorespiratory arrest. Many patients after death have high CSF neutralizing antibody titers ((32)), with no evidence of direct virus activity in the brain.

Even patients who received treatment and open the Protocol two days after the onset of symptoms returned to death ((29–31,33)). Nine cases of surviving patients are presented, of which only one of them did not receive post-accident prophylaxis, considering vaccine or immunoglobulin as prophylaxis. This confirm de orietantion that two protocol cited before, in both protocol de vaccine and de immunoglobulin are not recommend, because can decrease the mortality of disease.

The incubation time of rabies in the presented cases ranged from 4 weeks to more than two years. This incubation period may be related to the viral inoculum, virus concentration in the saliva of the aggressor species and centripetal migration capacity of the virus until it reaches nerve roots. Bite location as well as injury severity are important factors in the evolution of the disease (6,7).

In these cases the dog was still the main rabies transmissor, followed by the bat (21 dog exposures and 9 bat exposures). This information confirms the importance of prophylaxis in treating persons exposed to animals potential transmissors species, which may eventually transmit it to humans. The average incubation period for dog accidents was 27.4 weeks and for bat accidents 10.5 weeks. This fact may be related to the greater severity of dog accidents, deeper wounds with greater viral inoculum, facilitating the migration of the virus through peripheral nerves.

Most of the cases, in which the main foundations of the Milwaukee protocol were used, occurred in developed patients. The country with the highest incidence of rabies in the world is India, with approximately 60,000 cases per year, only 7 cases that occurred in India, had publications on the use of the Milwaukee Protocol. For a more accurate

analysis of the effectiveness of this treatment, there is a need for evaluation in places where the incidence of rabies is high, such as in India.

The Milwaukee protocol has undergone several modifications from the first version to the current version (Version 6.0), but literature data shows that further adjustment is needed (30,32,39,63). In addition to supportive therapy in an intensive care unit, the use of effective antivirals seems to be a key point in treating rabies. Early treatment may have some influence on the outcome of the disease, data presented do not confirm that the earlier the opening of the protocol, the greater the chances of survival.

The causes of death presented in the case reports justify the concern with vascular complications (vase-spasm) and electrolyte disturbances, so the repetitive electrolyte collection and transcranial Doppler are of fundamental importance in the treatment of this disease.

Some of the cases that died, the death of the patients occurred after infectious conditions, in the articles we did not find information on the use of antibiotic therapy, most probably several patients made use of this medication. Although neither of the protocols discuss in depth the risk of secondary bacterial infection, this seems to be a concern that should be present in all patients undergoing ICU therapy.

Of the patients who survived rabies, less than half were treated with Amantadine, Ketamine and Ribavirin. Of the surviving patients, eight of them made use of induced coma as part of rabies treatment. It is always worth remembering that treatment protocols make a broad approach in patients, with care related to the most common complications and tests aimed at the early diagnosis of these complications and their correct treatment.

Among the surviving patients, all had hospitalization time greater than 30 days, many of them requiring outpatient follow-up until stabilization of neurological sequel.



This information makes the cost of treatment high and the use of the protocol somewhat limited in countries with worse socioeconomic conditions.

The last patient reported to have survived rabies in Brazil occurred in 2017. The patient had an accident with Bat, two of his brothers, a boy and a girl, died of rabies. The patient came from Barcelos, a city located 399 km from the capital Manaus. The boy was admitted to the unit on December 2, 2018 and on December 9 already had signs of infection resolution (18). The patient, admitted to the Manaus Institute of Tropical Medicine, underwent treatment based on the Milwaukee Protocol and only survived with few sequelae (61).

## Conclusion

The protocols presented in this article indicate care in intensive care, recommend several tests and the use of medications that are often inaccessible in places where rabies is highly prevalent, evaluation of the effectiveness of protocols is impaired, as well as their exception in clinical practice. Many concepts can be reviewed to adapt protocols to different realities, we observed that Milwaukee protocol requires a large center for rabies treatment, but the disease occurs in places where resources are scarce. The Brazilian protocol, in trying to adapt the Milwaukee protocol and for the reality of Brazil, did not succeed. This information can be demonstrated by analyzing the low adherence to the Recife protocol, which should be more appropriate for treating rabies in places where the disease is most prevalent.

## References

1. Deviatkin AA, Lukashev AN. Recombination in the rabies virus and other lyssaviruses. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis*. 2018;60:97–102.
2. Singh R, Singh KP, Cherian S, Saminathan M, Kapoor S, Manjunatha Reddy GB, et al. Rabies - epidemiology, pathogenesis, public health concerns and advances in diagnosis and control: a comprehensive review. *Vet Q*. December de 2017;37(1):212–51.
3. Dietzschold B, Faber M, Schnell MJ. New approaches to the prevention and eradication of rabies. *Expert Rev Vaccines*. June de 2003;2(3):399–406.
4. Kuzmin IV, Hughes GJ, Botvinkin AD, Orciari LA, Rupprecht CE. Phylogenetic relationships of Irkut and West Caucasian bat viruses within the Lyssavirus genus and suggested quantitative criteria based on the N gene sequence for lyssavirus genotype definition. *Virus Res*. Julio de 2005;111(1):28–43.
5. Leung AKC, Davies HD, Hon K-LE. Rabies: epidemiology, pathogenesis, and prophylaxis. *Adv Ther*. Dec 2007;24(6):1340–7.
6. Wilde H, Hemachudha T, Wacharapluesadee S, Lumlertdacha B, Tepsumethanon V. Rabies in Asia: the classical zoonosis. *Curr Top Microbiol Imanol*. 2013;365:185–203.
7. Organization WH. WHO Expert Consultation on Rabies: second report [Internet]. World Health Organization; 2013 [cited 24 de sep de 2019]. Available em:

<https://apps.who.int/iris/handle/10665/85346>

8. Wyatt J. Rabies-update on a global disease. *Pediatr Infect Dis J*. April de 2007;26(4):351–2.
9. Fooks AR, Banyard AC, Horton DL, Johnson N, McElhinney LM, Jackson AC. Current status of rabies and prospects for elimination. *Lancet Lond Engl*. 11 de oct de 2014;384(9951):1389–99.
10. Shuangshoti S, Thorner PS, Teerapakpinyo C, Thepa N, Phukpattaranont P, Intarut N, et al. Intracellular Spread of Rabies Virus Is Reduced in the Paralytic Form of Canine Rabies Compared to the Furious Form. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(6):e0004748.
11. Fooks AR, Cliquet F, Finke S, Freuling C, Hemachudha T, Mani RS, et al. Rabies. *Nat Rev Dis Primer* [Internet]. 30 de November de 2017 [citadel pde 2019];3:17091. Available em: <https://www.nature.com/articles/nrdp201791>
12. Jackson AC. Human Rabies: a 2016 Update. *Curr Infect Dis Rep*. nov de 2016;18(11):38.
13. 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*. 16 de June de 2005;352(24):2508–14.

14. Department de Vigilance Epidemiological. Protocol para treatment de Rabies humana no Brasil. Epidemiol E Health Services [Internet]. Dec de 2009 [citadel 24 de setembro de 2019];18(4):385–94. Disponível em: [http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S167949742009000400008&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S167949742009000400008&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)
15. Expert Consultation on Rabies, Weltgesundheitsorganisation, organizadores. WHO Expert Consultation on Rabies: first report ; [Geneva from 5 to 8 October 2004]. Geneva: WHO; 2005. 88 p. (WHO technical report series).
16. Recovery of a Patient from Clinical Rabies — California, 2011 [Internet]. [citado 23 de setembro de 2019]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6104a1.htm>
17. ProMED-mail post [Internet]. [citado 24 de setembro de 2019]. Disponível em: <https://www.promedmail.org/post/20090919.3292>
18. Amazonas registra o segundo caso de sobrevivência por raiva humana no Brasil - SUSAM [Internet]. [citado 24 de setembro de 2019]. Disponível em: <http://saude.am.gov.br/visualizar-noticia.php?id=3048>
19. Lockhart BP, Tsiang H, Ceccaldi PE, Guillemer S. Ketamine-mediated inhibition of rabies virus infection in vitro and in rat brain. Antivir Chem Chemother. 1991;2(1):9–15.

20. Blanpied TA, Clarke RJ, Johnson JW. Amantadine inhibits NMDA receptors by accelerating channel closure during channel block. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 30 de março de 2005;25(13):3312–22.
21. Anindita PD, Sasaki M, Okada K, Ito N, Sugiyama M, Saito-Tarashima N, et al. Ribavirin-related compounds exert in vitro inhibitory effects toward rabies virus. *Antiviral Res*. 2018;154:1–9.
22. Consales CA, Bolzan VL. Rabies review: immunopathology, clinical aspects and treatment. *J Venom Anim Toxins Trop Dis* [Internet]. 2007 [citado 23 de setembro de 2019];13(1):5–38. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1678-91992007000100002&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1678-91992007000100002&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
23. Willoughby RE, Roy-Burman A, Martin KW, Christensen JC, Westenkirschner DF, Fleck JD, et al. Generalised cranial artery spasm in human rabies. *Dev Biol*. 2008;131:367–75.
24. El-Sayed A. Advances in rabies prophylaxis and treatment with emphasis on immunoresponse mechanisms. *Int J Vet Sci Med*. junho de 2018;6(1):8–15.
25. Appolinario CM, Jackson AC. Antiviral therapy for human rabies. *Antivir Ther*. 2015;20(1):1–10.
26. Rogée S, Larrous F, Jochmans D, Ben-Khalifa Y, Neyts J, Bourhy H.

Pyrimethamine inhibits rabies virus replication in vitro. *Antiviral Res.* janeiro de 2019;161:1–9.

27. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2017;93(7):449–63.

28. Banyard AC, Mansfield KL, Wu G, Selden D, Thorne L, Birch C, et al. Re-evaluating the effect of Favipiravir treatment on rabies virus infection. *Vaccine.* 2 de agosto de 2019;37(33):4686–93.

29. Christianson JA, Davis BM. The Role of Visceral Afferents in Disease. In: Kruger L, Light AR, organizadores. *Translational Pain Research: From Mouse to Man* [Internet]. Boca Raton, FL: CRC Press/Taylor & Francis; 2010 [citado 8 de setembro de 2019]. (Frontiers in Neuroscience). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK57266/>

30. Aramburo A, Willoughby RE, Bollen AW, Glaser CA, Hsieh CJ, Davis SL, et al. Failure of the Milwaukee protocol in a child with rabies. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* setembro de 2011;53(6):572–4.

31. Luminos M, Barboi G, Draganescu A, Cercel A, Staniceanu F, Jugulete G, et al. Human Rabies in a Romanian girl – an ante mortem case study. *RABIES Bull Eur.* 1º de dezembro de 2011;35:5.

32. Manesh A, Mani RS, Pichamuthu K, Jagannati M, Mathew V, Karthik R, et al. Case Report: Failure of Therapeutic Coma in Rabies Encephalitis. *Am J Trop Med Hyg.* 2018;98(1):207–10.
33. Chen Y-G, Kan L-P, Lee C-H, Lin S-H, Chu D-M, Chang F-Y, et al. Symptomatic hypercalcemia in a rabies survivor underwent hemodialysis. *Hemodial Int Int Symp Home Hemodial.* abril de 2015;19(2):347–51.
34. Hemachudha T, Ugolini G, Wacharapluesadee S, Sungkarat W, Shuangshoti S, Laothamatas J. Human rabies: neuropathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Neurol.* maio de 2013;12(5):498–513.
35. McDermid RC, Saxinger L, Lee B, Johnstone J, Gibney RTN, Johnson M, et al. Human rabies encephalitis following bat exposure: failure of therapeutic coma. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 26 de fevereiro de 2008;178(5):557–61.
36. ProMED-mail post [Internet]. [citado 23 de setembro de 2019]. Disponível em: <http://www.promedmail.org/post/20060513.1360>
37. Human Rabies --- Alberta, Canada, 2007 [Internet]. [citado 23 de setembro de 2019]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5708a1.htm>
38. Schmiedel S, Panning M, Lohse A, Kreymann KG, Gerloff C, Burchard G, et al. Case report on fatal human rabies infection in Hamburg, Germany, March 2007. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 31 de maio de

2007;12(5):E070531.5.

39. van Thiel P-PAM, de Bie RMA, Eftimov F, Tepaske R, Zaaijer HL, van Doornum GJJ, et al. Fatal Human Rabies due to Duvenhage Virus from a Bat in Kenya: Failure of Treatment with Coma-Induction, Ketamine, and Antiviral Drugs. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 28 de julho de 2009 [citado 24 de setembro de 2019];3(7). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2710506/>

40. Rubin J, David D, Willoughby RE, Rupprecht CE, Garcia C, Guarda DC, et al. Applying the Milwaukee protocol to treat canine rabies in Equatorial Guinea. *Scand J Infect Dis*. 2009;41(5):372–5.

41. Turabelidze G, Pue H, Grim A, Patrick S. First human rabies case in Missouri in 50 years causes death in outdoorsman. *Mo Med*. dezembro de 2009;106(6):417–9.

42. 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*. maio de 2015;34(5):520–8.

43. Jackson AC, Garland A. Fatal Rabies Case Did not Die “Accidentally” and Should not Be Considered a Rabies Survivor. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. junho de 2015 [citado 23 de setembro de 2019];34(6):677. Disponível em: [https://journals.lww.com/pidj/fulltext/2015/06000/Fatal\\_Rabies\\_Case\\_Did\\_not\\_Die\\_\\_Accidentally\\_\\_and.33.aspx](https://journals.lww.com/pidj/fulltext/2015/06000/Fatal_Rabies_Case_Did_not_Die__Accidentally__and.33.aspx)



44. Badillo R, Mantilla JC, Pradilla G. [Human rabies encephalitis by a vampire bat bite in an urban area of Colombia]. *Biomed Rev Inst Nac Salud*. junho de 2009;29(2):191–203.
45. Hunter M, Johnson N, Hedderwick S, McCaughey C, Lowry K, McConville J, et al. Immunovirological correlates in human rabies treated with therapeutic coma. *J Med Virol*. julho de 2010;82(7):1255–65.
46. Human Rabies --- Virginia, 2009 [Internet]. [citado 24 de setembro de 2019]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5938a3.htm>
47. Santos A, Cale E, Dacheux L, Bourhy H, Gouveia J, Vasconcelos P. Fatal case of imported human rabies in Amadora, Portugal, August 2011. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 22 de março de 2012;17(12).
48. Imported Human Rabies in a U.S. Army Soldier — New York, 2011 [Internet]. [citado 23 de setembro de 2019]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6117a2.htm>
49. Greer DM, Robbins GK, Lijewski V, Gonzalez RG, Gonzales RG, McGuone D. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 1-2013. A 63-year-old man with paresthesias and difficulty swallowing. *N Engl J Med*. 10 de janeiro de 2013;368(2):172–80.
50. ProMED-mail post [Internet]. [citado 24 de setembro de 2019]. Disponível em:

<https://www.promedmail.org/post/1070531>

51. ProMED-mail post [Internet]. [citado 24 de setembro de 2019]. Disponível em:

<https://www.promedmail.org/post/1160328>

52. De Benedictis P, Perboni G, Gentili C, Gaetti L, Zaffanella F, Mutinelli F, et al.

Fatal case of human rabies imported to Italy from India highlights the importance of adequate post-exposure prophylaxis, October 2011. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 10 de maio de 2012;17(19).

53. Testing suggests Toronto rabies case infected in Dominican Republic. [citado 23

de setembro de 2019]; Disponível em:

<https://www.theglobeandmail.com/news/toronto/testing-suggests-toronto-rabies-case-infected-in-dominican-republic/article4101245/>

54. Pathak S, Horton DL, Lucas S, Brown D, Quaderi S, Polhill S, et al. Diagnosis,

management and post-mortem findings of a human case of rabies imported into the United Kingdom from India: a case report. *Virology*. 7 de abril de 2014;11:63.

55. Rabies Death Attributed to Exposure in Central America with Symptom Onset in

a U.S. Detention Facility — Texas, 2013 [Internet]. [citado 24 de setembro de 2019].

Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6320a2.htm>

56. Karande S, Muranjan M, Mani RS, Anand AM, Amoghimath R, Sankhe S, et al.

Atypical rabies encephalitis in a six-year-old boy: clinical, radiological, and laboratory

findings. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. julho de 2015;36:1–3.

57. Presumptive Abortive Human Rabies --- Texas, 2009 [Internet]. [citado 23 de setembro de 2019]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5907a1.htm>

58. Manoj S, Mukherjee A, Johri S, Kumar KVSH. Recovery from rabies, a universally fatal disease. *Mil Med Res*. 2016;3:21.

59. de Souza A, Madhusudana SN. Survival from rabies encephalitis. *J Neurol Sci*. 15 de abril de 2014;339(1–2):8–14.

60. M N, V U, Rs M, V G, M A A, M B, et al. Unique clinical and imaging findings in a first ever documented PCR positive rabies survival patient: A case report. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. setembro de 2015;70:83–8.

61. Weyer J, Msimang-Dermaux V, Paweska JT, Roux K le, Govender P, Coertse J, et al. A case of human survival of rabies, South Africa. *South Afr J Infect Dis* [Internet]. 9 de junho de 2016 [citado 24 de setembro de 2019];31(2):66–8. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/23120053.2016.1128151>

62. Bokade CM, Gajimwar VS, Meshram RM, Wathore SB. Survival of Atypical Rabies Encephalitis. *Ann Indian Acad Neurol* [Internet]. 2019 [citado 24 de setembro de 2019];22(3):319–21. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6613421/>

63. Hemachudha T, Sunsaneewitayakul B, Desudchit T, Suankratay C, Sittipunt C, Wacharapluesadee S, et al. Failure of therapeutic coma and ketamine for therapy of human rabies. *J Neurovirol.* outubro de 2006;12(5):407–9.

64. Dhayhi NS, Arishi HM, Ibrahim AYA, Allah MBK, Hawas AM, Alqasmi H, Sairam I, Thubab A, Buraik M, Alali A. First confirmed case of local human rabies in Saudi Arabia. *Int J Infect Dis.* 2019 Aug 17;87:117-118.


## 7. CONCLUSÕES

- 1) Após análise dos casos de Raiva notificados, através do SINAN, concluímos que a transmissão da raiva no Brasil apresenta mudanças importantes nos últimos anos. A transmissão por mamíferos voadores, traz novas preocupações quando analisamos medidas de controle da doença.
- 2) Alterações na transmissão da doença foram sempre observadas com o passar dos anos. Por se tratar de uma doença com um número grande de transmissores é natural que mudanças culturais alterem a sua transmissão.
- 3) O fato do número de casos em cidades grandes ter diminuído esta relacionado fortemente com o controle ambiental de animais transmissores, particularmente os cães. A presença de transmissão por animais silvestres leva-nos ao questionamento de se existe uma sub-notificação da doença, levando-se em consideração que muitos destes locais não apresentam acesso a saúde adequado ou qualquer outro tipo de assistência em saúde. O contato direto de algumas comunidades, como as comunidades indígenas, com animais silvestres pode ocasionar um aumento de casos nessas populações, que por questões culturais ou sociais, não procuram atendimento médico, muitas vezes padecendo sem nenhuma assistência.
- 4) Locais menos favorecidos, do ponto de vista socioeconômico, são locais mais suscetíveis a apresentar casos de raiva. Além de apresentarem uma vulnerabilidade para casos de doença, estes locais também apresentam dificuldades em tratar adequadamente os pacientes com raiva.
- 5) O tratamento da raiva necessita de aperfeiçoamento, para se obter resultados melhores quando ao desfecho dos casos. Diagnóstico precoce e terapia em locais de referência são pontos importantes para que os pacientes apresentem evolução favorável da doença.
- 6) Diferenças pequenas entre os dois protocolos analisados e utilizados no tratamento, provavelmente não são suficientes para alterar a evolução letal da doença. O protocolo de Milwaukee está na sua sexta versão, em aproximadamente 15 anos, este protocolo já sofreu mudanças significativas, que envolvem a retirada de medicações, anteriormente apresentadas como modificadoras da doença. Esses aspectos também contribuem para se pensar que o tratamento de raiva necessita de constantes discussões com o objetivo de aprimorar constantemente o protocolo.

- 7) A necessidade de medicamentos mais eficazes contra o vírus faz com que novas drogas sejam testadas em pesquisas experimentais, porém a baixa incidência da doença em locais com melhores recursos para pesquisas em pacientes, torna pesquisas clínicas difíceis de serem conduzidas.



Poster apresentado no Congresso Brasileiro de Medicina Tropical em 2019 na Cidade de Belo Horizonte.



## Systematic Review of Human Rabies Cases In Brazil, 2001-2018.

Leandro Augusto Ledesma<sup>1</sup>; Elba Regina Lemos<sup>2</sup>; Marco Aurelio Horta<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Discente do curso de Pos-Graduação em Medicina Tropical do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro – RJ – e-mail: [leandroledesma@gmail.com](mailto:leandroledesma@gmail.com)

<sup>2</sup>Docente do curso de Pos-Graduação em Medicina Tropical do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro – RJ

Código: 0000000

---

INTRODUÇÃO

A raiva, uma encefalite viral transmitida mais frequentemente pela exposição à saliva de animais infectados, é considerada uma doença re-emergente negligenciada, com grande impacto na saúde pública em comunidades pobres e países em desenvolvimento, apesar da disponibilidade de uma vacina (Wang et al, 2018).

---

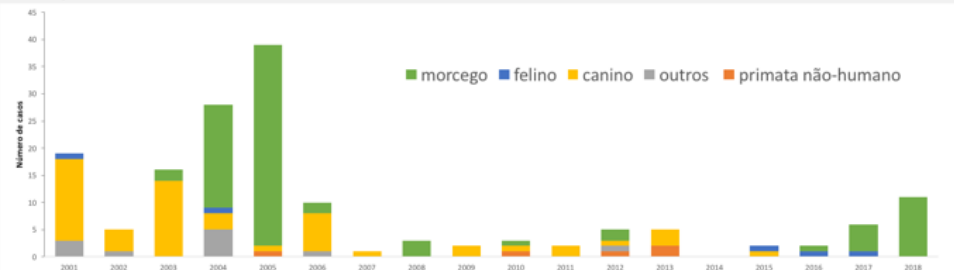
MATERIAIS E MÉTODOS

Para o levantamento dos casos notificados e confirmados da raiva no Brasil no período de 2001 a 2018, foram utilizados dados secundários disponíveis no Sistema de Informação de Agravos de Notificações (SINAN), um sistema oficial para a notificação de doenças de notificação compulsória.

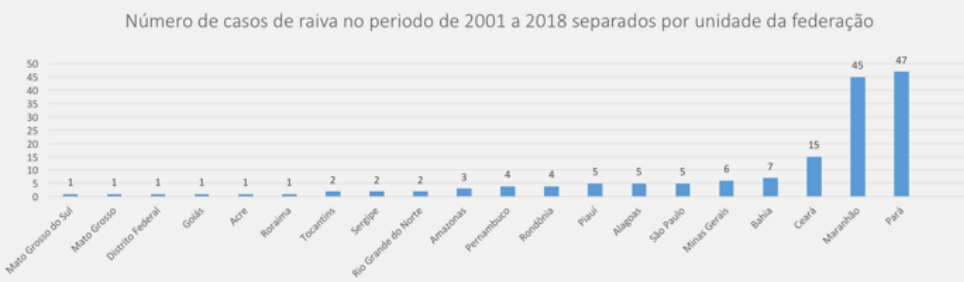
---

RESULTADOS

Foram identificados 159 casos de raiva notificados durante o período de 2001 a 2018. Na tabela 1, que apresenta todos os casos de raiva notificados no Brasil por localidade e por animal agressor, é possível observar que muitos casos não possuem relatos na literatura. O ano com maiois numero de casos foi 2005, com 39 casos notificados. Em 2014, o Brasil não teve nenhum caso de raiva notificado.



Número de casos de raiva notificados no Brasil entre 2001 e 2017



Número de casos de raiva no período de 2001 a 2018 separados por unidade da federação

Número de casos de raiva no Brasil entre 2001 e 2018 de acordo com o animal agressor.

---

CONCLUSÃO

No ano de 2001, 76,4% dos casos notificados foram de transmissão por mordeduras de cães; no ano de 2017, 80% dos casos foram de transmissão por mordedura de morcegos. Quanto à transmissão causada por felinos e primatas não humanos, o número de casos de raiva humana permanece baixo, com um total de quatro e cinco casos respectivamente. Diante da importância das campanhas de vacinação que vêm sendo promovidas, casos de raiva transmitida por mordedura de caninos diminuíram ao longo do período. A transmissão de raiva por morcegos segue uma tendência já observada em outros países como EUA e Europa (Smith 1994).

---

REFERÊNCIAS


Wang z, Sun Y, Wu X, Carroll DS, Lv W, You L, Ji Y, Shi J, Yan J, Xu G, Meng S. 2018. Development of a relative potency test using ELISA for human rabies vaccines. *Biologicals*. 55: 59-62.  
Smith SI, Orciani LA, Yager PA. Molecular epidemiology on rabies in the United States. 1994. *Seminars in Virology*. 6: 387 – 400.





## Revisão Sistemática dos casos de Raiva no Brasil entre 2001 e 2018

Leandro Augusto Ledesma\*, Elba Regina Lemos, Marco Aurelio Horta  
Instituto Oswaldo Cruz / \*Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical



A raiva é um importante e grave problema de saúde pública negligenciado no mundo. Este trabalho tem como objetivo descrever características epidemiológicas relacionadas aos casos de raiva no Brasil durante o período de 2001 a 2018.

Numero de casos	Ano	Cidade	Local de infecção	Sexo	Animal	Referência	
1	2001	Anísio de Abreu	Caracol	1	0	No information	
1		Bonfim do Piauí	Anísio de Abreu	0	1	Other	
1		Dom Eliseu	Dom Eliseu	1	0	Canine	
1		Dracena	Dracena	0	1	Feline	
1		Fortaleza	Caucaia	1	0	Canine	
1		Goiana	Minacú	1	0	Canine	
1		Grajaú	Grajaú	0	1	Canine	
1		Itabalina	Itabalina	1	0	Canine	
1		Itinga do Maranhão	Itinga do Maranhão	1	0	Canine	
1		Maceió	Arapiraca (1) e Mata Grande (1)	2	0	Canine	
1	2002	Mata de São João	Mata de São João	1	0	Canine	
1		Ouro Preto do Oeste	Buritis	1	0	Canine	
1		Pimenta Bueno	Pimenta Bueno (1) e Primavera de Rondônia (1)	2	0	Canine	
1		Rolim de Moura	São Francisco do Sul	1	0	Canine	
1		Salvador	Salvador	1	0	Canine	
1		São João do Araguaia	São João do Araguaia	1	0	Canine	
1		São Paulo	São Paulo	1	0	No information	
1		Belo Horizonte	Corinto	1	0	Other	
1		Fortaleza	Fortaleza (1) e Provetama (1)	2	1	Canine	
1		Maceió	Murici	0	1	Canine	
1	2003	Marabá	Rupiranga	1	0	Canine	
1		Dias D'Ávila	Dias D'Ávila	1	0	Canine	
1		Fortaleza	Caucaia (1) Fortaleza (2), Maracanaú (1), Tauacá (1) e Umarizal (1)	6	2	Canine	
1		Ipororó	Ipororó	1	0	Bat	
1		Juazeiro	Juazeiro	1	0	Canine	
1		Laranjeira da terra	Laranjeira da Terra	0	1	Bat	
1		Maceió	Marechal Deodoro	1	0	Canine	
1		Rio Vermelho	Rio Vermelho	0	1	Canine	
1		Salvador	Salvador	0	1	Canine	
1		São Luís	Barra da Corda (1), 2 Jenipapo dos Vieiras (1) e Lago da Pedra (1)	4	1	Canine	
1	2004	Araguaína	Floresta do Araguaia	1	0	Other	
1		Belém	Viseu	2	0	No information	
1		Lagoa Grande	do Vitorino Freire	0	1	Feline	
1		Maranhão	Pindaré-Mirim	0	1	Canine	
1		Portel	Portel	10	5	Bat	
1		Presidente Prudente	Pimenta Bueno	1	0	Other	
1		Rio Branco	Aquari	1	0	No information	
1		São Luís	Lago da Pedra	1	1	Bat	
1		São Paulo	Francisco Morato	1	0	Bat	
1		2005	Viseu	Viseu	1	2	Bat
1	Augusto Correa		Augusto Correa	3	2	Bat	
1	Belém		Augusto Correa	3	5	Bat	
1	Fortaleza		São Luís do Curu	1	0	Non-human Primate	
1	Grão Mogol		Grão Mogol	1	0	Bat	
1	Nossa Senhora do Socorro		Do Nossa Senhora do Socorro	1	0	Canine	
1	São Luís		Candido Mendes (2), Carutapera (2), Godofredo Viana (2) e Turiaçu (6)	12	6	Bat	
1	Turialça		Turialça	3	7	Bat	
1	Viseu		Viseu	1	0	Bat	
1	Além Paraíba		São Jose do Vale do Rio Preto	1	0	Other	
1	2006	Belo Horizonte	Prados	1	0	Other	
1		Matriz de Camaragibe	Porto das pedras	1	0	Bat	
1		Recife	Belém de Maria(1) e Lagoa dos Gatos	2	0	Canine	
1		São Luís	Pernalva(1) - Presidente Juscelino (1) - Santa Luzia (1) e Andá (1)	4	1	Canine	
1		Teresina	Barra da Corda	1	0	Canine	
1		São Luís	Alcantara	1	0	Canine	
1		Brasília	São Domingos	1	0	Bat	
1		Fortaleza	Canocim	0	1	Bat	
1		Recife	Floresta	1	0	Bat	
1		São Luís	Vitorino Freire	1	0	Canine	
1	2009	Vitoria do Mearim	Vitoria do Mearim	1	0	Canine	
1		Fortaleza	Chaval / Ipu	1	0	Non-human Primate	
1		Frutoso Gomes	Frutoso Gomes	1	0	Non-human Primate	
1		Fortaleza	Ipu	1	0	Canine	
1		Pernambuco	Palmeiras	1	0	Canine	
1		São Luís	São Jose do Ribamar	1	0	Canine	
1		Barbalha	Jati	1	0	Non-human Primate	
1		Nova ponte	Rio Casca	1	0	Bats	
1		São Luís	São Luís	1	1	Canine	
1		Tapurah	Tapurah	1	0	No information	
1	2013	Humberto de Campos	Humberto de Campos	1	0	Canine	
1		Pernabba	Pernabba	1	0	Canine	
1		São Luís	Mirizal / São Luís do Ribamar	2	0	Canine / Non-human Primate	
1		Teresina	Pio IX	1	0	Non-human Primate	
1		2015	Campo Grande	Corumbá	1	0	Canine
1		Natal	Jacaré	1	0	Feline	
1		2016	Boa Vista	Boa Vista	1	0	Feline
1		Fortaleza	Iracema	1	0	Bat	
1		Manaus	Banheiros	2	1	Bat	
1		2017	Ponte Alta do Tocantins	Ponte Alta do Tocantins	1	0	Bat
1	Recife	Recife	0	1	Feline		
1	Paranamirim	Paranamirim	1	0	Bat		
1	2018*	Melgapo	Melgapo	1	0	Bat	
1		Ubatuba	Ubatuba	1	0	Bat	

**Metodologia**

Foi realizado um levantamento de todos os casos de raiva notificados no SINAN durante o período definido.

**Resultados**

Foram encontrados 159 casos de raiva notificados estes casos são apresentados na tabela 1.

Na figura 1 esta desmonstrado o numero de casos separados de acordo com a zona onde o caso foi notificado.



Figure 1. Number of rabies cases reported in Brazil between 2001 and 2018.

Durante o período analisado observamos uma mudança na transmissão da doença. Anteriormente transmitida preferencialmente por mordedura de cão, atualmente relacionada principalmente a acidente com morcegos.



**References**

Wang z, Sun Y, Wu X, Carroll DS, Lv W, You L, Ji Y, Shi J, Yan J, Xu G, Meng S. 2018. Development of a relative potency teste using ELISA for human rabies vaccines. *Biologicals*. 55: 59-62.

ICTV - International Committee on Taxonomy of Virus. 2018. <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>. Acesso em 03.03.2019

Velasco-Villa A, Mauldin MR, Shi M, Escobar LE, Gallardo-Romero NF, Damion I, Olson VA, Streicker DG, Emerson G. 2017. The History of rabies in the western Hemisphere. *Antiviral Res.* 146: 221-232.

Lina EM, Larina MV, Alesh TK, Dolgikh DA, Kirpichnikov MP. 2018. Recombinant Monoclonal Antibodies post exposure prophylaxis. *Biochemistry (Moscow)*; 83:1-12.

Brasil. 2018. Ministério da Saúde. Situação epidemiológica - Raiva Humana -. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/raiva/situacao-epidemiologica>> Acesso em 23/08/2018

Site: <http://datasus.saude.gov.br/informacoesdesaude/tabnet/epidemiologicas-e-morbidade>