

RAIVA

1. Introdução

- Antropozoonose comum aos animais e homem
- Encefalite viral aguda
- Transmitida - inoculação do vírus presente na saliva e secreções do animal infectado (mordedura)
- Letalidade 100%
- Alto custo na assistência preventiva as pessoas expostas ao risco de adoecer e morrer

2. Sinonímia:

- Hidrofobia
- Doença do Cachorro Louco

3. Histórico:

- 500 dC: Demócrito: verificou raiva nos animais, Celsus: no homem.
- 1271: Descrita na Europa
- 1753: América do Norte
- 1803: América do Sul
 - colonizadores europeus chegaram ao Novo Mundo: cães com vírus rábico e já descreveram a presença de morcegos hematófagos atacando soldados na península de Yucatan.
- 1879: Galtier: primeiros estudos científicos do vírus rábico - um micrório especial, e efetua a primeira passagem em cérebro de coelho e mostra a eliminação do vírus pela saliva
- 1881: Pasteur : observação ao microscópio e imunização animal, efetuando a primeira vacinação humana em 1885.
- 1903: Negri: presença de inclusões no citoplasma das células nervosas (corpúsculos de Negri)
- 1908: Santa Catarina - epizootia – morte mais de quatro mil cabeças de bovinos e mais de mil equinos
- 1911: Carini e Parreira Horta: evento como sendo raiva.

4. Importância econômica

- Prejuízos econômicos:
 - Mortes dos animais de interesse econômico
 - Quebra da produção leiteira e da carne
 - Depreciação do couro dos animais (ataques dos morcegos hematófagos)
- Horas perdidas por homem nos tratamentos anti-rábicos
- Custo dos tratamentos
- Custos vacinação cães e gatos
- Gastos com profilaxia e tratamento humano no Brasil: média 400 mil atendimentos/ano
- Alto custo na assistência
 - Dose de vacina cultivo celular: R\$ 21,63
 - Soro heterólogo (ml): R\$ 4,45

- Soro homólogo (ml): R\$ 15,28

5. Distribuição

- Não tem distribuição uniforme
- Áreas livres de endemias, áreas com baixa endemia e outras de formas epidêmicas
- Atualmente: população animal não está infectada com raiva:
 - Nova Zelândia, Nova Guiné, Japão, Hawaí, Taiwan, Oceania, Finlândia, Islândia, a parte continental da Noruega, Suécia, Portugal, Grécia e algumas ilhas das Antilhas e do Atlântico.
- Alguns países:
 - Europa (França, Inglaterra)
 - América do Norte (EUA e Canadá)
 - Problemas quanto ao ciclo silvestre da doença

6. Importância em Saúde Pública:

- Mundo: 55.000 óbitos humanos por ano - transmitidos por cães
- 56% na Ásia e 44% na África (maioria em áreas rurais)
- Brasil: endêmica, em grau diferenciado de acordo com a região
- 1991 a 2007: notificados 1.271 casos de raiva humana
 - Cães: 75%, Morcegos: 12%, Gatos: 3% e os 10% restantes por outras espécies
- 2004 e 2005: morcego → 86,5% dos casos nesses dois anos, passando pela primeira vez a superar os casos com transmissão canina → surtos de raiva humana no Pará e no Maranhão
- Desde 1987 não há registro de casos de raiva humana nos estados do Sul

7. Etiologia

- RNA vírus
 - Família *Rhabdoviridae*
 - Gênero *Lyssavirus*
 - Morfologia: bala de revólver
- 180 nm de comprimento e 75 nm de diâmetro
- Envelopado
- Membrana fósforolipídica dupla e espículas de glicoproteína (G) e proteína de membrana (M) (antígenos de superfície) → anticorpos neutralizantes
- Nucleoproteína (N): RNA – antígeno de grupo específico

8. Resistência

- Congelamento e descongelamento
- 4°C: infectivo por dias
- -70°C ou liofilizado: anos
- Dessecação
- pH: 5 - 10
- Saliva: 24h

9. Inativação

- Raios solares
- Calor
- Solventes lipídeos (detergentes, éter, acetona, álcool, iodados)
- pH < 3 e > 11

10. Vírus rábicos clássicos

- Pasteur: distinguiu dois tipos de vírus rábico:
- vírus rua (isolado de amostras de campo recentes, que não sofreu modificação em laboratório, PI longo)
- vírus fixo (modificado por passagem intracerebral em animais de laboratório, com período de incubação curto de 4 a 6 dia)

11. Genótipos do gênero *Lyssavirus*

- Diferenciação: Técnica de anticorpos monoclonais
- Variação antigênica entre os vírus rábicos, mediante um painel de anticorpos monoclonais dirigidos contra os抗énios nucleoprotéicos e glicoprotéicos
- Valor epidemiológico se relaciona com um melhor conhecimento da origem da espécie animal e das cepas de distribuição geográfica

12. Genótipos

- 1: Rabies virus (RABV) - vírus clássico da raiva, infecta mamíferos terrestres e morcegos das Américas
- 2: Lagos bat virus (LBV) - isolado de morcegos frugívoros da região de Lagos (Nigéria)
- 3: Mokola virus (MOKV) - isolado de mussaranhos, humanos na Nigéria e de felinos do Zimbabwe e da Etiópia
- 4: *Duvenhage vírus (DUVV)*- isolado em morcegos insetívoros e humanos da África do Sul.
- 5: *Europeam bat lyssavirus 1 (EBL -1)* - isolado do *Eptesicus serotinus*
- 6: *Europeam bat lyssavirus (EBL -2)* - em vários países da Europa
- 7: *Australian bat lyssavirus na Australia*, de um morcego frugívoro (*Pteropus alecto*)
- Novas variantes isoladas de morcegos insetívoros do Kirguistão, do Tadjikistão e da Rússia.

13. No Brasil

- Seis perfis antigênicos preestabelecidos
- Variante 2 – Cão, humanos e animais silvestres
- Variante 3 – *Desmodus rotundus, outras sp. de morcegos*, de animais de companhia e humanos
- Variante 4 – *Tadarida brasiliensis, outras sp. não hematófagas* e animais de companhia
- Variante 5 – morcegos hematófagos em outros países
- Variante 6 – *Lasiurus cinereus, isolado de morcegos insetívoros*

14. Ciclos epidemiológicos da raiva

Brasil: os 4 ciclos são inter-relacionados



15. Ciclo aéreo

- Importante para manutenção do vírus em uma área geográfica (impossível erradicar a raiva)
- Diferentes espécies de morcegos, hematófagos ou não, são suscetíveis ao vírus → morte
- Transmissores: morcegos, herbívoros, humanos, cães
- Vigilância passiva

16. Ciclo silvestre

- Raiva nas espécies de mamíferos silvestres terrestres
- Canídeos silvestres
- Não é conhecida ainda a real importância desse ciclo
- Indispensável a implementação de programas de vigilância epidemiológica
- Ambientes silvestres: selvas, montanhas, matas e florestas.
- Reservatórios: quati, gambá, raposa e macacos

17. Raiva urbana

- Centros urbanos
- Reservatórios: cão (85%), gato, morcegos não hematófagos.
- 90% dos casos de raiva humana – cão raivoso - mordida
- Grande densidade de cães e alta reprodução: fatores importantes nas epidemias da raiva canina

18. Raiva rural ou desmondina

- Áreas rurais
- Bovinos e equinos

- Reservatórios: morcegos hematófagos



Desmodus rotundus

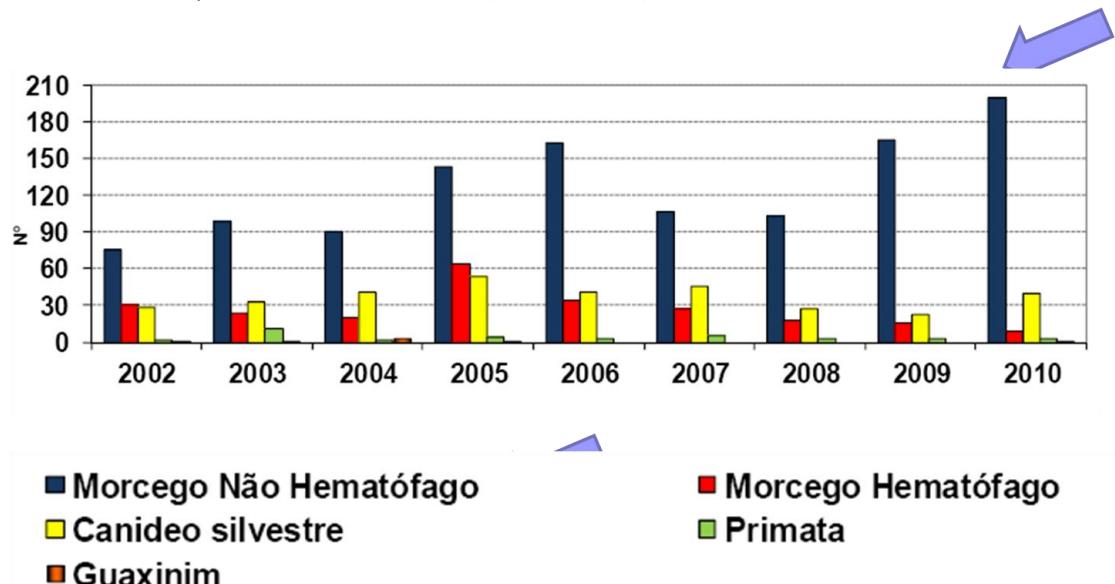
Diphylla ecaudata

Diaemus youngi

19. Raiva em herbívoros e suínos no Brasil, por região

REGIÃO	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011*	TOTAL
N	949	68	74	61	2677	235	120	216	153	135	221	420	216	178	287	53	6063
NE	324	406	269	374	302	198	227	226	257	319	312	248	347	231	178	88	4306
SE	1968	2335	2360	2667	2835	1334	1204	874	513	504	641	402	561	444	367	231	19240
S	118	48	81	52	77	60	194	140	147	158	530	330	212	252	209	148	2756
CO	112	94	240	254	409	698	824	761	725	884	784	511	479	712	576	275	8338
Total	3471	2951	3024	3408	6300	2525	2569	2217	1795	2000	2488	1911	1815	1817	1617	795	40703
PR	47	24	10	3	17	19	67	87	70	64	282	262	117	144	80	71	1364
SC	71	17	55	42	46	41	54	21	28	76	141	36	23	29	37	13	730
RS	0	7	16	7	14	0	73	32	49	18	107	32	72	79	92	64	662
Total S	118	48	81	52	77	60	194	140	147	158	530	330	212	252	209	148	2756

20. Raiva em espécie silvestre no Brasil (2002 a 2010)



21. Cadeia epidemiológica

- Hospedeiro suscetível
- Todos mamíferos (ser humano)
- Carnívoros e morcegos
- Domésticos: cães e gatos.
- Silvestres: macaco, lobo, gato do mato, graxaim, guaxinim, raposa, gambá.

- Mantém o vírus rábico na natureza
- Importância epidemiológica
- Herbívoros e outros animais não mordedores
 - Sem importância epidemiológica
- Reservatórios
 - Europa → raposa.
 - Estados Unidos e Canadá → guaxinim, gambá e raposa.
 - América Latina, Caribe, África e Ásia → cão - urbana.
- Mantém o vírus na natureza: carnívoros e morcegos
- Fonte de infecção:
 - Animal infectado
 - Sem sinais clínicos já elimina vírus na saliva
- Via de eliminação: saliva
- Via de transmissão
- Contato com saliva de animal infectado
 - Mordeduras
 - Lameduras
 - Arranhaduras
- Raras:
 - Transplante de córnea (8 casos descritos)
 - Transplante de órgãos (EUA – 4 casos em 2004 e Alemanha – 3 casos em 2005)
 - Aerossóis (4 casos)
 - Caverna com morcegos / Técnicos de laboratório
- Porta de entrada
 - Mucosa (digestória, respiratória, ocular)
 - Pele com solução de continuidade

22. Patogenia

- Vírus neurotrópico
- Ação no SNC
- Quadro clínico característico: encefalomielite aguda
- Decorrente da sua replicação viral nos neurônios
- Semelhante em todas as espécies
- Vírus se replica no local da inoculação (células musculares ou do tecido subepitelial) → concentração suficiente para alcançar as terminações nervosas
- Período de replicação extraneural → responsável pelo período de incubação longo
- Por meio da glicoproteína, se liga especificamente ao receptor da acetilcolina dos nervos periféricos → progredindo centripetamente em direção ao SNC

- Bainha de mielina protege o vírus rábico do sistema imune (sem produção da Acs ou resposta celular)
- Do SNC → vírus se replica → centrifugamente para o sistema nervoso periférico e autônomo, as **glândulas salivares** e alcança diferentes órgãos (pulmões, coração, língua, rins, bexiga, músculos, folículo piloso, retina, epitélio da córnea, terminações nervosas do tecido cutâneo pescoço)
- Viremia fugaz não importante

23. Período de incubação

- Período de incubação: variável
 - Homem: 2 a 10 semanas (média 45 dias) - até 6 anos
 - Cão: 10 dias a 2 meses ou mais.
 - Bovinos: 25 a mais de 150 dias.
 - Morcegos hematófagos: 2 a 25 semanas (laboratório).
- PI depende:
- porta de entrada do agente → SNC (sinais clínicos)
 - inervação da área
 - múltiplas mordeduras e a profundidade das mesmas
 - quantidade de vírus inoculado e sua patogenicidade
 - ausência de tratamento imediato das feridas

24. Período de transmissibilidade

- Animal infectado → elimina o vírus na saliva mesmo antes dos sinais, ainda no período de incubação da doença
- Cão e gato → de 5 a 3 dias antes dos sintomas
 - até 14 dias Morte do animal acontece, em média, entre 5 a 7 dias após a apresentação dos sintomas
- Bovinos → 1 a 2 dias antes dos sintomas
- Morcegos → indeterminado

25. Lesões histopatológicas

- Inclusões de Negri - patognomônicas para a raiva
- Sua ausência não invalida o diagnóstico da raiva
- Evolução rápida, com período de incubação curto e óbito precoce → sem tempo suficiente para o aparecimento
- Impressões ou esfregaços de tecido cerebral
- Coloração

26. Sinais clínicos e sintomas em humanos

- Período prodrômico: 2 a 4 dias
- Sintomas inespecíficos
 - Alterações comportamentais: irritabilidade e angústia
 - Febre, cefaléia, anorexia, náusea, dor de garganta.
 - Prurido e/ou dor → hiperestesia (local mordida)
 - Ansiedade

- Hiperexcitabilidade
- Desorientação progressiva
- Alucinações
- Espasmos musculares
 - Faringe e laringe: hidrofobia (água), aerofobia (vento) → 50%
- Convulsões: Estímulos → táticos, auditivos e visuais
- Paralisia progressiva ascendente
- Coma
- Morte → 4 a 10 dias

27. Tratamento em humanos

- Não existe tratamento específico
- Sintomático
- Reidratação e sedação
- Isolamento rigoroso para a proteção do paciente

28. Sinais clínicos no cão

- Raiva furiosa
 - Inquietação
 - tendência a atacar objetos, pessoas e animais
 - Anorexia
 - Disfagia (dificuldade de engolir): sialorréia
 - Latido bitonal (paralisia cordas vocais)
 - Paralisia
 - Morte → 5 dias

29. Gatos – raiva furiosa

30. Sinais clínicos nos herbívoros

- Raiva Paralítica
 - Disfagia
 - engasgo
 - sialorréia
 - Ataxia
 - Paralisia progressiva dos posteriores
 - Movimentos de pedalagem
 - Morte → 3 a 5 dias

31. Outros animais

- Equídeos, ovinos e caprinos:
 - semelhante a dos bovinos
- Fase de excitação → fenômenos paralíticos que dificultam a deglutição, provocam incoordenação
- Suínos: inicia com excitação violenta.
- Morcegos:

- Tempo de eliminação do vírus: mais prolongado que nas outras espécies
- Sintoma inicial: excitabilidade seguida de paralisia das asas
- Morcegos com dificuldade de voar de dia, nas cavernas, nos currais e morcegos não hematófagos no pátio das casas, forro e habitações, geralmente de dia.

32. Diagnóstico

- Quadro clínico → encefalite
- Histórico epidemiológico → exposição ao vírus rábico
- Confirmação laboratorial
 - Corpúsculo de Negri
 - Imunofluorescência Direta
 - Prova Biológica -Inoculação em camundongo lactente

33. Imunofluorescência direta

- Método rápido e sensível
- Detectar antígenos ativos ou inativos
- Diagnóstico em humanos vivos (cortes histológicos da pele da nuca e córnea)
- Anticorpos fluorescentes (imunoglobulinas anti-ráбicas marcadas com isotiocianato de fluoresceína)

34. Prova biológica em camundongos

- Altamente sensível
- Camundongos lactentes de 3 a 5 dias com 0,01 mL e camundongos de 11- 14 g, com 0,03 mL de inóculo a 20% (SNC)
- Custo e demora
- Período de observação - 5 a 21 dias
- IFD

35. Diagnóstico de raiva em humanos

Quadro 6 – Técnica laboratorial e material biológico

Técnica Laboratorial	Tecido
Imunofluorescência direta	Decalque de córnea Saliva
Isolamento viral (camundongos ou cultivo celular)	Saliva Folículo piloso
RT-PCR	Saliva Folículo piloso LCR*
Soroneutralização	Soro LCR*

*LCR – líquido cefalorraquidiano

36. Diagnóstico de raiva em animais

- Refrigerada – até 24 hs / Congelada – 24 a 48 hs
- Glicerina 50% (salina)

Quadro 7 - Espécie animal e fragmento de eleição do SNC a ser coletado para diagnóstico laboratorial da raiva

Espécie Animal	Parte(s) do SNC a ser(em) coletada(s) (preferencialmente)
Humana	Cérebro, cerebelo e medula
Canina/felina	Corno de Amon, cérebro e medula
Bovino	Cerebelo, tronco encefálico e medula
Equídeos (cavalo, jumento, burro)	Tronco encefálico e medula
Ovino, caprino e suíno	Cerebelo, tronco encefálico e medula
Animais silvestres	Quando possível, enviar animal inteiro, para identificação da espécie. Se não, cérebro, cerebelo e medula

37. Imunidade

- Imunidade Natural: não existe em humanos ou animais
- Imunidade adquirida: vacinas
- Imunidade passiva: soro (humano)

38. Profilaxia de Pré-exposição (vacinação)

- Risco de exposição permanente ao vírus
- Ocupacionais
- Médicos veterinários; biólogos
- Funcionários de laboratório de virologia e anatomo-patologia para raiva
- Estudantes de veterinária, biologia e agrotecnica
- Captura, vacinação, identificação e classificação de mamíferos passíveis de portarem o vírus
- Funcionários de zoológicos
- Trabalho de campo com animais silvestres

39. Vacinação para humanos

- Até 2001 era produzida em tecido nervoso de camundongos lactentes (Fuenzalida & Palacios modificada)
- A partir de 2002: cultura de células (mais seguras e potentes)
- Células vero, células de embrião de galinha) com amostra de vírus rábico fixo (amostra Pasteur Vírus (P.V.) ou PITTMAN - MOORE (P. M.) inativada
- Esquema: 3 doses: dias 0, 7, 28 (IM profunda) → 14º dia → controle sorológico
- Título de Acs < 0,5 UI/mL → insatisfatório / > ou igual 0,5 UI/mL → satisfatório
- Insatisfatório: nova dose → re-avaliar após 14 dias
- Ocupacional: repetir a sorologia conforme frequência dos riscos - anual

40. Acidente – exposição ao vírus

- Limpeza (água + sabão) cuidados e mais rápido possível
- Diminui risco de infecção
- Antissepticos que inativem: polivinilpirrolidona-iodo, povidine e digluconato de clorexidina, álcool-iodado (primeira consulta no posto de saúde)
- Conduta profilática: de acordo com características do ferimento e do animal agressor
- Próximas ao sistema nervoso central (cabeça, face ou pescoço)
- Locais inervados (mãos, polpas digitais e planta dos pés) → graves - facilitam a exposição do sistema nervoso ao vírus
- Profundos: mais perto sistema nervoso, difícil assepsia
- Várias mordeduras: muitas portas de entrada
- Soro e vacina / Somente vacina

41. Características do animal agressor

- Estado de saúde no momento da agressão
- Acidente onde animal foi provocação – reação normal
- Agressão espontânea (raiva)
- Índole, adestramento
- Observar por 10 dias – sadio no hora do acidente
- PI: 2 dias a anos (60 dias)
- Eliminação vírus na saliva – final do PI (2 a 5 dias antes dos sinais) até morte (até 5 dias após sinais)
- Procedência: área com raiva controlada ou não
- Domiciliado ou não-domiciliado (maior risco)

42. Prevenção e controle – raiva urbana

- Vacinação anual em massa → cães e gatos (SMS)
 - Vacina inativada → cultivo celular (desde 2010)
- Captura de cães errantes
- Educação em saúde: Campanha de castração / Posse responsável

43. Prevenção e controle – raiva humana

- Vigilância epidemiológica
 - Colheita e envio de material → exame laboratorial
 - Controle → áreas de foco
 - Notificação obrigatória: tratamento anti-rábico e caso de raiva

Notificação – Saúde Humana

Todo caso humano suspeito de raiva é de notificação individual, compulsória e imediata aos níveis municipal, estadual e federal.

Investigado pelos serviços de saúde por meio da ficha de investigação, padronizada pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) – Site do Min. Da Saúde

Todo atendimento antirrábico deve ser notificado, independente do paciente ter indicação de receber vacina ou soro antirrábico.

Ficha específica padronizada pelo Sinan

Decisão da conduta de profilaxia a ser adotada pelo profissional de saúde, que deve ser devidamente preenchida e notificada.

44. Prevenção e controle – raiva animal

- Raiva em animais: notificação órgão D.S.A.
- Colheita de material – diagnóstico laboratorial

45. Raiva em herbívoros

Programa Nacional de Controle da Raiva dos Herbívoros e outras encefalopatias

- Vigilância epidemiológica
 - Leitura de mordeduras,
 - Localização e georreferenciamento de refúgios,
 - Revisão de refúgios cadastrados (furnas)
 - Colheita de materiais suspeitos → diagnóstico laboratorial
- Controle de morcegos hematófagos - *Desmodus rotundus*, sempre que houver risco de transmissão da raiva aos herbívoros
- Orientação da vacinação estratégica dos herbívoros domésticos (focal e peri-focal = raio 12 km)
- Educação em saúde
- Controle de morcegos hematófagos - *Desmodus rotundus*, sempre que houver risco de transmissão da raiva aos herbívoros
 - Órgão competente – autorização
 - Hematófagos
- Métodos restritivos: telas portas, janelas, luz
- Métodos seletivos
 - Direto (captura e pasta warfarina no dorso do morcego)
 - Indireto (ferida – animal vítima – proprietário)

Principais referências:

ACHA, P. N.; SZYFRES, B. **Zoonoses and Communicable Diseases Common to Man and Animals**. 3. ed. Vol. III. Scientific and Technical Publication nº 580, Parasitoses. Washington, D.C.: PAHO 2003.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de vigilância epidemiológica** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 7. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2010.816 p.

Centro de Controle de Zoonoses de Pelotas,RS. Disponível em:

http://www.pelotas.rs.gov.br/centro_zoonoses/default.htm. Acesso em 01 fev. 2013.