



O USO DAS PROFILAXIAS DE EXPOSIÇÃO NO COMBATE A RAIVA HUMANA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

MARIANA MEDEIROS DA NÓBREGA; CLARA BEATRIZ VASCONCELOS BRAGA
CAVALCANTE; STEPHANIE DE ALMEIDA NEVES CANELA

RESUMO

Introdução: a raiva é uma doença que acompanha o homem ao longo de sua história e persiste na atualidade. Dentre as características, destaca-se a letalidade de 100%, a classificação de doença tropical negligenciada, a mortandade anual de 59.000 pessoas, a presença em 150 países e a existência de profilaxias pertinentes para a combater. **Metodologia.** Assim, essa revisão de literatura foi elaborada por quatro artigos selecionados das bases de dados Scielo e PubMed, pelo descritor (*human rabies*) cujos fatores de inclusão foram ser escritos nos últimos 10 anos, pertinência do título e adequação dos textos integrais ao ensaio. **Resultados:** o vírus da raiva pertence ao gênero *Lyssavirus* e a família *Rhabdoviridae*; sua transmissão ocorre principalmente por mordidas (cães e morcegos), sendo possível por aerossol, por contato laboratorial ou entre humanos; seus estágios são cinco: incubação, pródromo, fase neurológica aguda, coma e morte; há uma sorte de exames ante e post-mortem que permitem um diagnóstico diferencial; o tratamento pode ser pós-exposição (PEP), mas a prevenção pré-exposição (PrEX) é a ideal. **Conclusão:** a raiva persiste como problema na atualidade, especialmente na África e na Ásia; atinge sobretudo homens, menores de 15 anos e moradores rurais; sua fase clínica pode acontecer de dois tipos: encefalítica ou paralítica, cada qual com sintomas específicos; enfatiza-se a importância da notificação, do combate à raiva e da pesquisa para tratamentos eficazes.

Palavras-chave: diagnóstico; letalidade; precaução; neurológica; vírus.

1 INTRODUÇÃO

A raiva humana é uma doença neurológica viral com letalidade de 100% responsável por 59.000 óbitos anuais de prevenção simples e viável. O caráter preventivo da doença se dá principalmente por meio da profilaxia pré-exposição (PPrE), a única maneira até então conhecida de curar a raiva. Entretanto, pesquisas experimentais comprovaram que em caso de exposição, a PPrE sozinha não atinge padrão de tratamento ouro, sendo necessária a aliança à profilaxia pós-exposição (PPE) (WHO, 2024). Paralelamente, a PPE não se mostra completamente eficaz no tratamento da raiva, apenas prolonga o tempo de vida do paciente. Abundantes estudos patológicos explicam o meio pelo qual o vírus é transmitido, atua no organismo, a forma como a PPrE impede sua proliferação e a PPE combate a presença viral.

A relevância desta pesquisa transcende as fronteiras da análise clínica. A raiva não é apenas uma condição médica isolada, mas também um fenômeno que reflete desafios socioeconômicos, culturais e estruturais em comunidades afetadas. Compreender as causas subjacentes da persistência da raiva permite desenvolver estratégias mais eficazes de prevenção, intervenção e controle. Sendo assim, busca-se identificar o uso das profilaxias de exposição no combate a raiva humana.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo é uma revisão de literatura elaborada pela seleção de 7 artigos obtidos nas bases de dados Scielo e PubMed. Para a obtenção dos trabalhos, foi utilizado o descritor

(*human rabies*). A priori, foram encontrados 10 965, dos quais 177 eram da Scielo e 10 788, do PubMed. O fator de exclusão inicialmente escolhido foi por espaço temporal, permanecendo apenas os trabalhos publicados nos últimos 10 anos. Dessa forma, os resultados afunilaram-se para 64 da Scielo e 1 720 do PubMed. Em seguida, por meio da leitura de títulos, fez-se uma seleção de 17 da Scielo e 54 do PubMed. Ulteriormente, realizou-se a leitura integral dos 19 trabalhos da amostra, por meio da qual se constatou que apenas 6 alinhava-se com o tema desta pesquisa. Portanto, a amostra final deste trabalho compõe-se por 3 estudo da Scielo e 2 do PubMed. Ademais, utilizaram-se dados e o manual de técnicas laboratoriais em raiva da OMS.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O vírus da raiva pertence ao gênero *Lyssavirus* e a família *Rhabdoviridae* (RABV); há 16 espécies, das quais nem todas são infectantes a humanos (Blumberg et al., 2020). Apresenta forma de bala de 130-250 nm de comprimento e 60-100 nm de diâmetro com duas unidades funcionais: o nucleocapsídeo interno (contém RNA envolto em nucleoproteínas (N), fosfoproteínas (P) e polimerases virais (L, de “large protein”) e a membrana bilipídica com glicoproteínas virais (G); as proteínas da matriz (M) entre essas unidades interagem com a domínio da proteína G e limitam o nucleocapsídeo. O genoma é representado por um RNA de fita simples, linear, não segmentado e de sentido negativo com 5 genes principais organizados na ordem 3'-N-P-M-G-L-5' (Banyard; Tordo, 2018; Rupprecht et al., 2018). Seu material genético apresenta relativa estabilidade entre o pH de 5 a 10 e é resistente a choques de temperatura e a soluções de 0,25-0,5% de fenol, mas sensível a temperaturas de pasteurização, a luz ultravioleta, a irradiação gama, a fixação de formalina e a beta-propiolactone. Sua membrana é completamente sensível a solventes de lipídio, a álcool, a preparados de iodo e a compostos de amônia e parcialmente a cetonas (Rupprecht et al., 2018).

A transmissão ocorre principalmente por meio de mordidas, porém, ainda que menos recorrentes, há a possibilidade de contágio aerossol, em circunstâncias muito específicas (como cavernas com morcegos infectados e laboratórios), laboratorial (por manuseio inapropriado de amostras ou uso indevido dos equipamentos de proteção pessoal) (Rupprecht et al., 2018) ou entre humanos (pela troca de fluidos - saliva, sangue, lágrimas, sêmen, secreções vaginais – ou transplantes, em especial o de córnea) (Machado et al., 2019). A patologia é dividida em cinco fases: o período de incubação, o pródromo, a fase neurológica aguda, o coma e a morte; após a inoculação do vírus há a penetração da célula em 10-15 minutos (após os quais o antisoro específico se torna ineficaz), entretanto o período de incubação pode variar de uma semana a 6 anos, sendo a média é de 1-2 mês (Jackson, 2018). Além disso, classifica-se a exposição e indica o tratamento correspondente em três categorias: I) tocar ou alimentar animais, lambidas de animais na pele intacta (sem exposição) – lavagem de superfícies expostas da pele, sem PEP; II) morder a pele descoberta, pequenos arranhões ou escoriações sem sangramento (exposição) – lavagem de feridas e vacinação imediata (PEP); III) mordidas ou arranhões transdérmicos únicos ou múltiplos, contaminação de mucosa ou pele ferida com saliva proveniente de lambidas de animais, exposições por contato direto com morcegos (exposição grave) – Lavagem de feridas, vacinação imediata e administração de imunoglobulina antirrábica (PEP) (WHO, 2024).

Imediatamente após a infecção, na fase de incubação, o vírus entra em um período de difícil detecção (por não estimular resposta imunitária, mas susceptível de neutralização se já estiverem presentes anticorpos) na qual a replicação ocorre no sítio de inoculação em tecido não nervoso e penetra nos neurônios por junções neuromusculares; ao se ligarem a receptores celulares e sofrerem endocitose, a redução do pH no endossomo provoca mudanças conformacionais na proteína G, as quais mediam a fusão das membranas endossomais e virais, assim, ocorre a liberação do RNA encapsulado no citoplasma do hospedeiro, a transcrição e a replicação no corpo celular do neurônio periférico (Banyard; Tordo, 2018; Rupprecht et al.,

2018).

Quando se inicia o transporte do vírus ao sistema nervoso central (SNC), evidencia-se a fase do pródromo (dura aproximadamente 1-2 semanas), essa acontece gradualmente por fluxo retrógrado nos axônios e é à medida que a infecção progride que se desenvolvem os sinais clínicos, que a priori incluem fraqueza, mal-estar geral, febre, dor de cabeça e queimação, dormência, latejamento, formigamento ou prurido no local da inoculação com irradiação (Machado et al., 2019).

Após atingir o SNC (em especial o tronco cerebral, o tálamo, os gânglios da base e a medula espinhal) – alvo do vírus – dá-se início a fase neurológica aguda, na qual há disseminação para meios periféricos relacionados a alta inervação como tecidos musculares, glândulas salivares, saliva e líquido cefalorraquidiano (Machado et al., 2019). Nesse período deve-se distinguir se a raiva presente é do tipo parálitica (20%) ou furiosa/ encefalítica (80%) (Jackson, 2018; WHO, 2024).

A raiva possui sintomatologia análoga a de diversas outras doenças e carece de meios para confirmar seu diagnóstico diferenciado. Dessa maneira, observa-se a existência de uma gama exames ante-mortem de qualidade, viáveis, seguros e eficientes, dentre os quais convém citar: a imunofluorescência direta (IFD) – feito a partir de amostras de saliva ou pele e destinados a detectar a imunização antirrábica e a presença das imunoglobulinas humanas G e M; a inibição rápida de focos fluorescentes para averiguar a imunização do paciente; o imunocromatográfico rápido – averiguar antígenos do vírus da raiva em tecido encefálico; biópsia rápida de pele (usualmente nucal); a espectrometria de massas para detecção de peptídeos do vírus (Jackson, 2018; Rupprecht et al., 2018). Para análises post-mortem faz-se uso do teste de PCR de transcriptase reversa (para descoberta de sequências Sanger), de autópsias com indícios de inflamação nas meninges, nódulos na micróglia e da extração de tecidos para execução de provas semelhantes as feitas ante-mortem (Rupprecht et al., 2018).

O sistema imunológico natural normalmente não consegue combater completamente uma infecção por *Lyssavirus*, por essa razão faz-se necessária a intervenção médica para o tratamento da raiva humana; caso não haja cuidado intensivo, a morte ocorre em até 10 dias após a aparição dos sintomas, e estende-se para além de um mês na presença de auxílio profissional, entretanto, ainda que raros, há casos de recuperação. Desse modo, destaca-se que a situação ideal para a intervenção é quando há profilaxia pré-exposição (PrEX) aliado a profilaxia pós-exposição (PEP) (WHO, 2024).

A PrEX consiste na vacina pré-exposição aplicada em 3 doses intramusculares ou intradérmicas com potência de 2,5 IU (International Units) com reforço de 0,5IU recomendado semestralmente para profissionais com contato direto com vírus e bienalmente para pessoas áreas de risco; a PrEX elimina a necessidade de administração de imunoglobulina e reduz o número de doses de vacina pós-exposição, mas mantém-se a necessidade do tratamento pós-exposição simplificado (Rupprecht et al., 2018). Após uma possível exposição a raiva, a área de inoculação deve ser lavada imediatamente com água e sabão por 10-15 minutos para evitar a penetração celular do vírus nas células hospedeiras; a sutura primária da ferida deve ser postergada até a administração da imunoglobulina, caso contrário, adianta-se a invasão do vírus entre nas terminações nervosas – as suturas primária e secundária podem ser feitas duas semanas após a PEP ou quando o organismo apresentar anticorpos neutralizados (Rupprecht et al., 2018). A PEP é um tratamento de alta eficácia, indicado apenas em caso de exposição real e consiste na combinação correta da imunização passiva (soro antirrábico) e da vacinação do tipo não Fermi ou com percentual muito elevado e/ou inativação imprópria do vírus inoculados em até 3 dias após o suspeito evento (Rupprecht et al., 2018).

Ademais, observa-se a predominância dos casos humanos globais (95%) na África e na Ásia (Machado et al., 2019; Blumberg et al., 2020), principalmente em populações pobres e vulneráveis que vivem em zonas rurais remotas, sem acesso fácil a modalidades de tratamento

profilático. Ademais, a raiva atinge majoritariamente homens (66,5%), menores de 15 anos de idade (49,6%), com exposição frequente por mordedura (81,9%), com profilaxia incompleta/inadequada (29,8%) ou inexistente (70,2%) (Vargas et al., 2019). Os principais vetores são os cães, seguidos dos morcegos e outros (Jackson, 2018).

Tendo isso em vista, é posto em pauta o perfil dos países no qual a raiva humana é um problema recorrente, sendo necessário um estudo epidemiológico para criação de ações que promovam a vacinação dos grupos mais expostos ao vírus. Outrossim, manejo dos animais vetores é de extrema importância para o controle da doença.

4 CONCLUSÃO

O vigente ensaio evidencia que raiva é um problema persistente. Nessa conjuntura, convém ressaltar a sensibilidade viral a temperaturas de pasteurização, a luz ultravioleta, a irradiação gama, a fixação de formalina, a beta-propiolactone, a solventes de lipídio, a álcool, a preparados de iodo e a compostos de amônia. Também é relevante destacar a existência dos dois tipos de raiva, a encefalítica e a paralítica, cada uma com sintomatologia distinta, mas presença idêntica das 5 fases: o período de incubação (eclíptico), o pródromo (sintomas brandos e genéricos), a fase neurológica aguda (sintomas graves), o coma (fase final) e a morte. Outrossim, expõe-se a sorte de exames disponíveis para um diagnóstico certo, viável e eficiente ante e post-mortem. Além disso, mostra-se a existência de tratamentos pré e pós-exposição, sendo a vacinação animal e a PrEP opções mais simples e baratas quando comparadas a PEP. Ademais, tem-se que o público mais afetado pela doença – homens, menores de 15 anos, moradores de zona rural, de países africanos e asiáticos – e os seus principais meios de inoculação – mordidas e cães. Portanto, enfatiza-se a importância da notificação e do combate a raiva, bem como do estudo da patologia a fim de encontrar tratamentos eficazes.

REFERÊNCIAS

- BANYARD, A. C.; TORDO, N. Rabies pathogenesis and immunology. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)*, v. 37, n. 2, p. 323-330, 2018.
- BLUMBERG, L. H. et al. Human rabies associated with domestic cat exposures in South Africa, 1983–2018. *Journal of the South African Veterinary Association*, v. 91, n. 1, p. 1-4, 2020.
- JACKSON, A. C. Rabies: a medical perspective. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)*, v. 37, n. 2, p. 569-580, 2018.
- MACHADO, B. B. T. et al. La rabia como enfermedad re-emergente. *Medicentro electrónica*, v. 23, n. 3, p. 238-248, 2019.
- RUPPRECHT, C. E. et al., Laboratory techniques in rabies Volume 1 (2018). Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/9789241515153>>.
- VARGAS, A. et al. Raiva humana no Brasil: estudo descritivo, 2000-2017. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 28, p. e2018275, 2019.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Rabies. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rabies>>.