

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

# **Raiva humana na era da globalização**

**Gonçalo de Sousa Rodrigues Tavares Valente**

**M**

2023



# **Raiva humana na era da globalização**

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

## **Gonçalo de Sousa Rodrigues Tavares Valente**

Estudante do 6º ano de Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Número mecanográfico: 201707258

Endereço eletrónico: up201707258@icbas.up.pt

## **Orientação: Dra. Liliane Soraia Carvalho Almeida Castro**

Assistente do Mestrado Integrado em Medicina no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Assistente do Serviço de Doenças Infecciosas, Centro Hospitalar Universitário de Santo António

## **Coorientação: Professora Doutora Carolina Luísa Cardoso Lemos**

Professora Auxiliar Efetiva no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto.

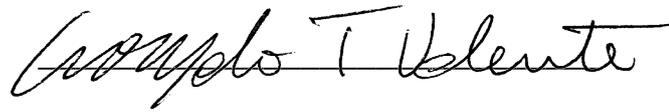
Investigadora Principal no i3S – Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto.

junho de 2023

# Raiva humana na era da globalização

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto



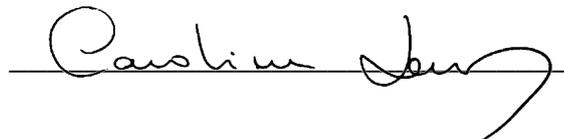
Assinatura do Estudante

Gonçalo de Sousa Rodrigues Tavares Valente



Assinatura da Orientadora

Liliane Soraia Carvalho Almeida Castro



Assinatura da Coorientadora

Carolina Luísa Cardoso Lemos

Porto, junho de 2023

*O que hoje não sabemos, amanhã saberemos.*

*Garcia de Orta*

## Agradecimentos

À Dra. Soraia Almeida, por ter aceitado a orientação desta dissertação, e por toda a motivação e disponibilidade no desenvolvimento do trabalho proposto.

À Professora Doutora Carolina Lemos, por ter aceitado a coorientação desta dissertação, e pelo cuidado e sensibilidade para com quem ensina.

Ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, ao Centro Hospitalar Universitário de Santo António, à Universidade do Porto, à *Università degli Studi di Siena*, à Associação de Estudantes do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, à Associação Nacional de Estudantes de Medicina e à *International Federation of Medical Students' Associations*, por serem casa que sediou o meu crescimento académico e pessoal, onde aprendi quem sou, quem quero ser e o que quero trabalhar.

A todas as amigas e família que, nunca me deixando, me apoiaram constantemente e me fizeram feliz.

## Resumo

**Introdução:** A raiva continua a ser uma ameaça à saúde pública negligenciada, principalmente em países em desenvolvimento da Ásia e África. A falta de vigilância, infraestruturas laboratoriais, tabus culturais e subnotificação aumentam o risco da doença. Os cães são o principal reservatório. A globalização expõe ao perigo de importação da doença, afetando desproporcionalmente crianças e viajantes. A doença causa uma meningoencefalite aguda, quase sempre fatal, resultando num grande número de mortes anuais, principalmente em populações desfavorecidas. Medidas profiláticas, como a vacinação pré e pós-exposição, são essenciais para a prevenir. A ansiedade entre profissionais de saúde e familiares de doentes com raiva é uma preocupação relevante.

**Objetivos:** O objetivo principal desta revisão bibliográfica é a análise dos conhecimentos mais atualizados da literatura médico-científica existente no que concerne à doença da raiva humana e à sua abordagem clínica, diagnóstica e terapêutica, com a revisão da abordagem em Portugal.

**Métodos:** Foi feita uma pesquisa inicial da literatura existente publicada e indexada na base de dados bibliográfica *PubMed*, dos últimos 10 anos, de língua inglesa ou portuguesa. Apenas foram selecionadas as publicações que continham informação relevante para o trabalho da presente revisão. Adicionalmente, foram incluídas também recomendações, produção científica e protocolos de atuação de entidades como a Direção-Geral da Saúde (DGS, Portugal), Organização Mundial da Saúde (OMS) e Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV, Portugal).

**Discussão:** Sugerem-se melhorias para a abordagem clínica e terapêutica da raiva em Portugal, incluindo a atualização das diretrizes da DGS. A simplificação dos esquemas vacinais e considerações logísticas relacionadas à imunoglobulina antirrábica são prementes. A vigilância epidemiológica e a consciencialização sobre casos importados devem ser mantidas. Entre viajantes, é importante avaliar o risco de exposição, considerar a profilaxia pré-exposição e esclarecer quanto à atuação após contacto de risco. A consciencialização sobre os perigos da raiva e comportamentos preventivos também são essenciais.

**Conclusão:** Apesar dos avanços recentes, ainda há aspetos desconhecidos sobre a patogénese da raiva. É urgente desenvolver terapêuticas curativas e novas vacinas mais acessíveis, simplificando os regimes de profilaxia pré e pós-exposição. A vacinação contra a raiva deve ser priorizada na saúde da pessoa viajante. Em Portugal, é necessário adotar uma abordagem clara e uniforme, com um plano robusto para a possível aquisição e contenção da raiva humana endémica. As diretrizes

da DGS devem ser atualizadas de acordo com o conhecimento científico e a realidade clínica. A manutenção dos sistemas de vigilância é essencial para manter Portugal como país livre de raiva.

**Palavras-chave:** *Rabies, Rabies Vaccines, Rabies virus, classification, complications, diagnosis, drug therapy, epidemiology, etiology, mortality, organization and administration, pathology, prevention and control, statistics and numerical data, therapy, transmission.*

# Abstract

**Background:** Rabies continues to be a neglected threat to public health, particularly in developing countries in Asia and Africa. The lack of surveillance, laboratory infrastructure, cultural taboos, and underreporting increase the risk of the disease. Dogs serve as the primary reservoir. Globalization exposes populations to the danger of disease importation, disproportionately affecting children and travelers. It causes an acute meningoencephalitis that is almost always fatal, resulting in a significant number of annual deaths, particularly among disadvantaged populations. Prophylactic measures, such as pre- and post-exposure vaccination, are essential for disease prevention. The anxiety among healthcare professionals and relatives of patients with rabies is a relevant concern.

**Objectives:** The main objective of this literature review is to analyze the most up-to-date knowledge from the existing medical-scientific literature regarding human rabies and its clinical, diagnostic, and therapeutic approach, with a focus on the management of human rabies in Portugal.

**Methods:** An initial search of the published and indexed literature was conducted using the PubMed bibliographic database from the past 10 years, in English or Portuguese. Only articles containing relevant information for the purpose of this review were selected. Additionally, recommendations, scientific publications, and protocols from entities such as the Direção-Geral da Saúde (DGS, Portugal), World Health Organization (WHO), and Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV, Portugal) were included.

**Discussion:** Improvements are suggested for the clinical and therapeutic approach to rabies in Portugal, including updates to the DGS guidelines. Simplification of vaccination schedules and logistical considerations related to rabies immunoglobulin are pressing. Epidemiological surveillance and awareness of imported cases should be maintained. Among travelers, it is important to assess the risk of exposure, consider pre-exposure prophylaxis and clarify the actions after a risky contact. Awareness of the dangers of rabies and preventive behaviors is also essential.

**Conclusion:** Despite recent advances, there are still unknown aspects regarding the pathogenesis of rabies. Urgent efforts are needed to develop curative therapies and new, more accessible vaccines that simplify pre- and post-exposure prophylaxis regimens. Rabies vaccination should be prioritized in traveler health. In Portugal, a clear and uniform approach, along with a robust plan for the potential acquisition and containment of endemic human rabies, is necessary. DGS guidelines should be updated in accordance with scientific knowledge and clinical reality. The maintenance of surveillance systems is crucial to preserve Portugal's rabies-free status.

**Keywords:** Rabies, Rabies Vaccines, Rabies virus, classification, complications, diagnosis, drug therapy, epidemiology, etiology, mortality, organization and administration, pathology, prevention and control, statistics and numerical data, therapy, transmission.

## Lista de abreviaturas

<b>ARN</b>	Ácido ribonucleico
<b>ARS</b>	Administração Regional de Saúde
<b>CHLN</b>	Centro Hospitalar de Lisboa Norte
<b>dFAT</b>	Teste de imunofluorescência direta ( <i>direct Fluorescent Antibody Test</i> )
<b>DGAV</b>	Direção-Geral de Alimentação e Veterinária
<b>DGS</b>	Direção-Geral da Saúde
<b>ELISA</b>	Ensaio de imuno-absorção enzimática ( <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> )
<b>EUA</b>	Estados Unidos da América
<b>FAVN</b>	Teste de neutralização de anticorpo fluorescente ( <i>Fluorescent Antibody Virus Neutralization</i> )
<b>ID</b>	Intradérmica
<b>IGR</b>	Imunoglobulina antirrábica
<b>IGRh</b>	Imunoglobulina antirrábica humana
<b>IGRe</b>	Imunoglobulina antirrábica equina
<b>IM</b>	Intramuscular
<b>MIT</b>	Teste de inoculação em ratos ( <i>Mouse Inoculation Test</i> )
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>PCR</b>	Reação em cadeia da polimerase ( <i>Polymerase Chain Reaction</i> )
<b>PEP</b>	Profilaxia pós-exposição ( <i>Post-Exposure Prophylaxis</i> )
<b>PrEP</b>	Profilaxia pré-exposição ( <i>Pre-Exposure Prophylaxis</i> )
<b>RABV</b>	Vírus da raiva ( <i>Rabies Virus</i> )
<b>REN Igr</b>	Reserva Estratégica Nacional de Imunoglobulina Antirrábica
<b>RFFIT</b>	Teste rápido de inibição de focos fluorescentes ( <i>Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test</i> )
<b>RM</b>	Ressonância Magnética
<b>SINAVE</b>	Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica
<b>SNC</b>	Sistema Nervoso Central
<b>WHO</b>	<i>World Health Organization</i>

# Índice

Agradecimentos	i
Resumo	ii
Abstract	iv
Lista de abreviaturas	vi
1. Introdução	1
2. Metodologia	2
3. Epidemiologia da raiva	3
3.1. Particularidades da raiva humana	4
4. Etiopatogenia do vírus da raiva	5
4.1. Transmissão	5
4.2. Patogénese/Patofisiologia	6
5. Manifestações clínicas da raiva humana	8
5.1. Fase prodrómica	8
5.2. Formas clínicas da doença	9
6. Diagnóstico da raiva humana	11
6.1. Critérios de definição de caso	11
6.2. Meios complementares de diagnóstico	11
6.2.1. Laboratoriais	11
6.2.2. Neuroimagem	13
6.2.3. Novos métodos	13
6.3. Diagnósticos diferenciais	13
7. Medidas profiláticas e terapêuticas da raiva humana	15
7.1. Atitudes na pré-exposição	16
7.1.1. PrEP	16
7.2. Atitudes na pós-exposição	17
7.2.1. Tratamento das lesões e IGR	17
7.2.2. Vacinação	18
7.3. Aspetos relevantes para profissionais de saúde e familiares	19
7.4. Tratamento da doença	20
8. Especificidades na prevenção e avaliação do risco da raiva humana em viajantes	22
9. Discussão - Considerações como proposta à melhoria da abordagem clínica e terapêutica em Portugal	24
10. Investigação e direções futuras	29
11. Conclusão	30
Referências bibliográficas	31



# 1. Introdução

A doença da raiva, do latim *rabere*, "ficar louco/a", é uma doença conhecida desde os primórdios da civilização.<sup>1</sup> A primeira documentação oficial da mesma regista-se no Código Eshmuna, da Babilónia, no século XXIII a.C.<sup>1</sup>

Em 1881, Louis Pasteur demonstrou o neurotropismo do vírus da raiva, e em 1885, a primeira vacina contra a raiva foi administrada a Joseph Meister, um rapaz francês que foi gravemente mordido por um cão infetado.<sup>1</sup>

A doença persiste como uma das ameaças mais temidas e importantes para a saúde pública no século XXI.<sup>2</sup> É uma doença negligenciada que está presente em grande parte do mundo, associada a uma falta de vigilância e infraestruturas laboratoriais, tabus culturais e sociais, e subnotificação em várias regiões.<sup>2</sup> Infelizmente, apesar das vacinas seguras e eficazes, que tornam as mortes por raiva evitáveis por meio de uma profilaxia adequada, e dos extensos esforços globais e da implementação bem-sucedida de campanhas de controlo e estratégias de saúde pública, a raiva mantém um impacto elevado, principalmente em países em desenvolvimento na Ásia e África.<sup>1,3</sup>

## 2. Metodologia

Para desenvolver a presente dissertação, realizou-se uma pesquisa bibliográfica através do motor de pesquisa *PubMed*. Foram utilizados os termos “*rabies*”, “*rabies vaccines*” e “*rabies virus*”, combinados com os termos “*classification*”, “*complications*”, “*diagnosis*”, “*drug therapy*”, “*epidemiology*”, “*etiology*”, “*mortality*”, “*organization and administration*”, “*pathology*”, “*prevention and control*”, “*statistics and numerical data*”, “*surgery*”, “*therapy*” e “*transmission*”.

Consideraram-se artigos publicados nos últimos dez anos, redigidos em inglês e português. A partir de uma primeira seleção dos resultados, foram escolhidos os trabalhos cujo título e *abstract* melhor se adequavam ao objetivo pretendido, sendo selecionados aqueles que apresentavam informação relevante para a revisão em questão. Estes totalizaram cento e noventa e seis artigos. Após análise dessas publicações, foram identificados trinta e dois artigos que atendiam ao pretendido, sendo os incluídos neste trabalho. Os restantes foram excluídos por não apresentarem conteúdo que acrescentasse informações de relevo a este trabalho.

Adicionalmente, foram consultadas e incluídas recomendações, produção científica e protocolos de atuação de instituições como a Direção-Geral da Saúde (DGS, Portugal), Organização Mundial da Saúde (OMS) e Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV, Portugal), totalizando sete documentos.

### 3. Epidemiologia da raiva

A raiva é uma doença negligenciada e um problema de saúde pública em mais de 150 países em desenvolvimento, sendo uma causa frequente de morte, principalmente na Ásia e África.<sup>4,5</sup> Os lyssavírus, responsáveis pela doença, estão presentes em todos os continentes, mas o risco de infecção humana é maior em regiões onde a raiva é endêmica na população canina, sendo os cães o principal reservatório.<sup>6</sup>

Os matadouros de cães são considerados um fator de risco vital na epidemiologia da raiva em alguns países asiáticos e africanos.<sup>1</sup> Existe uma ligação clara entre a dinâmica da raiva e a higiene ambiental na maioria das comunidades rurais, especialmente em áreas densamente povoadas, o que aumenta o risco de transmissão de doença entre cães e humanos.<sup>1</sup>

Em lugares onde não há um controlo ou vigilância organizada, os dados são pouco robustos.<sup>4</sup> Em várias partes do mundo, o número de mortes humanas pela raiva é significativamente subnotificado.<sup>4</sup> A vigilância insuficiente, a subnotificação e a falta de coordenação entre todos os setores envolvidos podem levar a uma subestimativa da sua dimensão.<sup>4</sup>

Segundo a definição da OMS, um país é definido como livre de raiva se não tiverem sido confirmados casos de raiva humana ou animal adquirida localmente por pelo menos dois anos.<sup>1,4</sup>

A raiva encontra-se erradicada em muitos países desenvolvidos – Canadá, Estados Unidos da América (EUA), Japão e alguns países da Europa Ocidental e da América Latina.<sup>4,5</sup> No entanto, a era da globalização em que vivemos expõe-nos a um perigo latente, diante da eventualidade de importação da doença de regiões onde está presente.<sup>4,5</sup>

Na Europa, graças à intensa campanha de vacinação de cães, ocorreu uma diminuição da prevalência da forma “urbana” e um aumento da forma “selvagem” durante a metade do século XX.<sup>6</sup> A forma selvagem tem sido controlada por meio de vacinação oral contra a raiva dos animais selvagens, em particular das raposas vermelhas.<sup>6</sup> Os programas de vacinação oral foram adotados por todos os países europeus desde o final dos anos 80, com periodicidade mínima bienal, face à rotatividade da população de animais selvagens.<sup>6</sup> Cerca de 90% dos casos de raiva em morcegos na Europa foram relatados na Dinamarca, Holanda, Alemanha, França e Polónia.<sup>6</sup> Foram detetados anticorpos da doença em 42,3% dos javalis no nordeste da Roménia, dados que contribuem para a confirmação da importância da vacinação oral para o controlo do reservatório selvagem.<sup>6</sup>

A incidência da doença na Europa manteve-se estável durante os últimos dez anos (2010-2019).<sup>6</sup> Em 2019, a OMS considerou a Rússia e a República da Moldávia como endémicas de doença canina e a Turquia como endémica de doença humana.<sup>6</sup> A Ucrânia reportou casos esporádicos de transmissão.<sup>6</sup> À exceção destes países, os restantes países europeus foram recentemente considerados como livres de raiva canina, apresentando alguns casos animais importados de áreas endémicas.<sup>6</sup> Ressalva-se a sua reemergência em animais domésticos e selvagens em Itália (2008-2011) e Grécia (2012-2013), mas foi rapidamente contida por campanhas aéreas de vacinação oral.<sup>6</sup>

### **3.1. Particularidades da raiva humana**

Cerca de 40% das vítimas de raiva são crianças com menos de 15 anos, principalmente as da faixa etária entre os 5 e os 10 anos.<sup>3,7,8</sup> Estas não são tão bem monitorizadas como bebés, vivem e brincam em estreita proximidade com cães e o seu tamanho pequeno torna-as propensas a múltiplas mordeduras na cabeça, pescoço e braços - locais altamente inervados e irrigados, o que propicia à transmissão e infeção pelo vírus.<sup>3</sup> A doença afeta desproporcionalmente as crianças em comunidades pobres rurais e periurbanas.<sup>3</sup>

É uma doença zoonótica viral responsável por cerca de 59 000 mortes humanas em todo o mundo e por mais de 3,7 milhões de anos de vida ajustados por incapacidade (*Disability-Adjusted Life Years*) perdidos a cada ano.<sup>4,7</sup> Ocorre principalmente em populações desfavorecidas, tanto rurais como urbanas, e tem sido documentada há mais de 4000 anos.<sup>7</sup>

Nos continentes asiático e africano ocorrem 95% dos casos de raiva humana, com o maior número de óbitos a incidir nesses locais (59,6% e 36,4%, respetivamente).<sup>4-6</sup> De acordo com o publicado, 85 a 99% dos casos associam-se à transmissão canina.<sup>1,5</sup>

Viajantes que visitam países em desenvolvimento e com simpatia por animais de estimação têm dificuldade em evitar cães e gatos vadios, não cumprindo as medidas de precaução.<sup>1</sup> Entre 1990 e 2010 foi contabilizado um total de 42 óbitos, por doença importada, na Europa, EUA e Japão, significando uma média de duas mortes por ano.<sup>5</sup>

Em Portugal, o último caso de raiva humana ocorreu em 2011, sendo um caso de importação, da Guiné-Bissau, que culminou no óbito, duas semanas após o diagnóstico.<sup>5</sup> Embora a doença esteja erradicada no nosso país desde 1960, a globalização do mundo em que vivemos põe-nos em risco do seu reaparecimento.<sup>5</sup>

## 4. Etiopatogenia do vírus da raiva

A doença da raiva manifesta-se como uma meningoencefalite aguda cujo agente etiológico é um vírus de ácido ribonucleico (ARN) pertencente à família *Rhabdoviridae* e ao género *Lyssavirus* com sete genótipos identificados.<sup>1,4,5</sup> Com exceção do genótipo 2, os restantes seis são responsáveis pela raiva humana.<sup>5</sup> O genótipo 3 foi identificado em apenas duas ocasiões, sendo o mais raro.<sup>4,5</sup>

O vírus da raiva (RABV) clássico (genótipo 1) é o mais frequente causador de doença, tanto animal como humana.<sup>1,9</sup> Os restantes lyssavírus incluem o vírus Lagos (genótipo 2), o vírus Mokola (genótipo 3), o vírus Duvenhage (genótipo 4), o lyssavírus europeu do morcego 1 e 2 (genótipos 5 e 6, respetivamente) e o lyssavírus australiano do morcego (genótipo 7).<sup>1,9</sup> Estes lyssavírus tendem a ser restritos geograficamente e, à exceção do genótipo 2, que não provoca doença humana, causam um número reduzido das mortes por raiva.<sup>4,9</sup> No entanto, podem emergir à medida que aumentam as deslocações humanas a novas áreas e habitats onde são endémicos.<sup>9</sup>

A maioria da informação disponível em relação à patogénese é para o RABV, presumindo-se um comportamento semelhante nos outros lyssavírus.<sup>4</sup>

### 4.1. Transmissão

O vírus é transmitido ao hospedeiro humano pela mordedura ou pelo contacto direto com mucosas, porém não atravessa a pele intacta.<sup>5,9,10</sup> A forma mais eficaz de transmissão do vírus é através de saliva contaminada, principalmente por mordedura de animal infetado.<sup>1,11-14</sup> O cão é o principal reservatório do vírus e o principal transmissor da doença, sendo responsável por 99% das mortes por raiva humana.<sup>1,11-14</sup> Todos os mamíferos são suscetíveis ao vírus e são um potencial vetor, sendo que os roedores estão associados a um risco muito baixo.<sup>12</sup> O risco de transmissão da doença por mordedura é de 5%–80%, o que é aproximadamente 50 vezes maior do que por lambedura ou arranhadura.<sup>1</sup> Adicionalmente, o RABV transmitido a partir do morcego é mais infeccioso do que o do cão, uma vez que se replica mais rapidamente em células não-nervosas e a temperaturas mais baixas.<sup>1,10</sup>

O vírus não é viável fora do hospedeiro e pode ser inativado pela luz solar, calor ou dessecação.<sup>1</sup>

Outras formas de transmissão incluem a inalação de aerossóis, a transplantação de tecidos ou órgãos infetados, o manuseamento de carcaças infetadas e a contaminação de feridas abertas, arranhaduras, abrasões ou membranas mucosas com saliva ou tecido nervoso infetados.<sup>10,13,15,16</sup>

A via de transmissão por aerossóis não está frequentemente documentada.<sup>11</sup> Presume-se que, por esta via de transmissão, o RABV acede diretamente ao cérebro pela via olfatória e estes casos estão associados a exposição laboratorial ou a exposição a cavernas ocupadas por morcegos infectados.<sup>1,10,11,16</sup>

A transmissão de pessoa para pessoa da raiva é extremamente rara, tendo sido documentada principalmente em situações resultantes de transplante de tecidos ou órgãos infectados, nomeadamente córnea, fígado e rim.<sup>1,7,10,11,17</sup> Nestes casos, pensa-se que o vírus se transmite do tecido nervoso transplantado para o hospedeiro.<sup>11</sup> Além disso, existe o risco teórico de transmissão entre humanos via mordedura.<sup>1</sup> Por outro lado, não estão relatados casos de transmissão de raiva por transfusão de sangue.<sup>1</sup> Adicionalmente, foram descritos um caso humano de transmissão transplacentar e um caso de suspeita de transmissão materna através do aleitamento, mas também os de várias pessoas grávidas com encefalite por raiva que pariram bebés saudáveis.<sup>1,10,11</sup>

Não existem casos documentados de transmissão do vírus de uma pessoa doente para uma pessoa profissional de saúde.<sup>11</sup> No entanto, pelo risco teórico de transmissão, profissionais e membros da família em contacto com doentes com raiva devem tomar as devidas precauções para evitar a sua transmissão pela saliva ou outras secreções.<sup>11</sup>

## **4.2. Patogénese/Patofisiologia**

A patogénese do vírus da raiva nos humanos tem início, após a sua entrada na pele não íntegra e/ou membranas mucosas, com a replicação viral nos miócitos, durante a maior parte do período de incubação, entrando nos neurónios sensoriais e motores locais no local da mordedura.<sup>1,11</sup> No músculo, ocorre a replicação do vírus, que utiliza as placas e neurónios motores para aceder ao sistema nervoso central (SNC), ligando-se ao recetor nicotínico da acetilcolina na membrana pós-sináptica da junção neuromuscular.<sup>4,5,9,11,14,16</sup> Depois de atravessar a sinapse, dissemina-se nos neurónios motores por transporte retrógrado rápido, via axónios motores, até à medula espinhal ou aos gânglios motores cranianos localizados no tronco cerebral, de acordo com o local da exposição.<sup>4,11</sup> Esta disseminação ocorre muito rapidamente, a cerca de 250 mm/dia.<sup>11</sup> Em períodos de incubação muito curtos, o RABV provavelmente viaja diretamente pelos nervos periféricos até à medula espinhal ou ao cérebro.<sup>11</sup>

Após esta primeira fase rápida e centrípeta, com ampla transferência transneuronal no SNC e a infeção dos gânglios da raiz dorsal, o vírus progride centrifugamente a partir do SNC através de

axónios motores para as raízes e nervos ventrais e axónios sensoriais periféricos dos gânglios da raiz dorsal infetados.<sup>4</sup> Segue-se a infeção de fusos musculares, pele, folículos pilosos e outros tecidos não nervosos, como as glândulas salivares, músculo cardíaco, pulmão e órgãos viscerais abdominais, através da sua inervação sensorial.<sup>4,9,16</sup> No momento do início clínico da raiva, o vírus está amplamente disseminado por todo o SNC e pelos restantes órgãos.<sup>4</sup>

O atingimento do SNC pelo vírus causa alterações comportamentais, provavelmente devido a lesões nos neurónios do sistema límbico, exacerbando comportamentos de mordedura e consequente aumento da transmissão do vírus a outros animais.<sup>1</sup>

A não identificação de resposta imunitária durante os primeiros sete a dez dias após o início dos sinais clínicos indica que a imunossupressão parece não ter efeito no desenvolvimento da raiva.<sup>1</sup>

Do ponto de vista patogénico, o RABV é um dos poucos micro-organismos existentes com uma taxa de mortalidade próxima de 100% assim que a fase clínica se inicia.<sup>15</sup>

## 5. Manifestações clínicas da raiva humana

O RABV causa uma doença relativamente lenta, mas progressiva, sem sinais clínicos iniciais e que se torna fatal após o seu aparecimento.<sup>1</sup> O vírus causa uma meningoencefalite aguda que invariavelmente resulta na morte, desfecho geralmente atribuído à replicação viral maciça no cérebro, levando à falência cardíaca e/ou multisistêmica.<sup>15</sup>

Descrições clínicas relatam muitas manifestações de raiva, tendo sido demonstrado que os sintomas não se correlacionam com o local de replicação viral no cérebro.<sup>18</sup> Por outro lado, têm sido cada vez mais reconhecidos sintomas e sinais atípicos da raiva, associados à infecção por variantes de RABV de morcegos ou cães.<sup>13</sup> A apresentação de mielite transversa como neuromielite ótica ou sintomas semelhantes aos do tétano, como trismo, foram relatados.<sup>13</sup>

Algumas características clínicas da raiva estão mais frequentemente associadas a determinadas variantes do RABV.<sup>11</sup> A raiva adquirida de cães frequentemente causa hidrofobia e aerofobia, enquanto que a raiva adquirida de morcegos está mais associada a sintomas no local de exposição, como sintomas sensoriais locais, tremor e mioclonias.<sup>11</sup>

O período de incubação é variável, podendo ser de poucos dias a vários anos após infecção pelo vírus.<sup>1,4,5</sup> O período de janela mais frequente é de dois a três meses, raramente ultrapassando um ano.<sup>1,4</sup> Esta variação de tempo depende da quantidade do inóculo de vírus, do local da mordedura, arranhadura ou lambadura em mucosa não íntegra, pelas diferenças na densidade de placas motoras no local da ferida e da distância do ponto de entrada ao SNC, pelo que, mordeduras na cabeça, pescoço, mãos e genitais estão associadas a períodos de incubação mais curtos e a um maior risco de raiva.<sup>1,4,5</sup>

A doença, após incubação, passa por uma fase prodrômica com progressão, que se manifesta por alterações neurológicas agudas, coma e morte.<sup>5,13</sup>

### 5.1. Fase prodrômica

Esta fase inicial tem uma duração média de dez dias.<sup>5</sup> As manifestações clínicas são inespecíficas, assemelhando-se às de infecções virais sistêmicas, tais como perda de apetite, astenia, cefaleias, ansiedade, insônia ou febre; outros sintomas podem ocorrer, como prurido, dor neuropática, parestesia ou paresia do membro afetado, próximo do local da mordedura/lambadura, e, adicionalmente, mioedema, uma protuberância muscular que surge após percussão com um martelo de reflexos e que desaparece em poucos segundos.<sup>5,12,19</sup> Além

disso, já foi também descrito o aumento da libido, priapismo e ejaculações espontâneas em doentes com raiva.<sup>11</sup> A ampla variedade de sintomas prodrômicos inespecíficos leva a uma menor suspeição clínica para a doença, com o risco de orientação de doentes, nesta fase, para uma multiplicidade de especialidades médicas (por exemplo, reumatologia, neurologia, psiquiatria, cardiologia, pneumologia, otorrinolaringologia, cirurgia geral e medicina geral e familiar).<sup>12</sup>

Outras manifestações estão a ser cada vez mais reconhecidas, especialmente entre doentes com raiva transmitida por morcegos, incluindo tremor, mioclonias e défices neurológicos, motores ou sensoriais, o que pode contribuir para a subnotificação de casos.<sup>19</sup>

## 5.2. Formas clínicas da doença

A progressão subsequente da doença pode ocorrer de duas formas - distintas e bem reconhecidas - a forma de raiva encefalítica, também denominada furiosa (cerca de 80% dos casos), ou a paralítica (cerca de 20% dos casos).<sup>5,9-11,13,18,19</sup> A progressão para coma e morte ocorre em 1 a 2 semanas desde o início da disfunção neurológica.<sup>5,9-11,13,18,19</sup> Os fatores que determinam o desenvolvimento de cada forma permanecem mal definidos, embora cada uma possa ser caracterizada por sintomas específicos.<sup>18</sup> Não foram encontradas diferenças genotípicas virais entre as duas formas clínicas da doença.<sup>10</sup>

A raiva encefalítica caracteriza-se por períodos de hiperexcitabilidade e agitação intermitente, alternados por momentos de lucidez, hipersalivação, hipersudorese, ereção pilosa e hidrofobia.<sup>5,12,18</sup> Por outro lado, a raiva paralítica caracteriza-se por fraqueza inicial do membro afetado, que evolui para quadriparésia com envolvimento esfinteriano e, em comparação com a raiva encefalítica, tem um atingimento neurológico mais prolongado, com um tempo de sobrevivência maior.<sup>5,12,18</sup>

A raiva com características clínicas atípicas tem sido cada vez mais observada, desconhecendo-se as causas, podendo haver um eventual contributo pela presença de variantes virais atípicas, elevadas doses de inóculo, ou resposta imune subjacente do hospedeiro.<sup>4</sup>

Em relação a complicações da doença, estão descritas complicações a nível cardíaco, que incluem taquicardia sinusal, arritmias, hipotensão, miocardite e insuficiência cardíaca; respiratórias, como asfixia, pneumonia, pneumotórax, espasmos inspiratórios, arritmias respiratórias, insuficiência respiratória; neurológicas/endocrinológicas, tais como convulsões, hipo/hiperpirexia, diabetes *insipidus*, secreção inadequada de hormona antidiurética e edema

cerebral; e gastroenterológicas, nomeadamente hemorragia, lacerações de Mallory-Weiss e úlceras.<sup>11,12</sup>

A raiva cursa com a morte num período de duas semanas após início dos sintomas, dependendo da abordagem terapêutica e da prontidão da sua instituição.<sup>11</sup> A morte ocorre por falência cardíaca ou respiratória.<sup>9</sup>

## 6. Diagnóstico da raiva humana

### 6.1. Critérios de definição de caso

O diagnóstico da raiva não pode ser apenas clínico, face à inespecificidade da sintomatologia inicial.<sup>18</sup> A história epidemiológica é fundamental, nomeadamente o contexto geográfico e contactos de risco com animais infetados e em que situação(ões).<sup>18</sup>

Um caso é considerado “possível” quando temos manifestações clínicas numa pessoa doente, sendo o caso considerado “provável” quando, para além da clínica, há a certeza de contacto com um animal infetado.<sup>5</sup> No entanto, para assumir um caso como “confirmado”, são necessários testes laboratoriais confirmatórios, para além da clínica e epidemiologia.<sup>5</sup>

A confirmação laboratorial precoce da raiva pode evitar custos desnecessários, ajudar na definição do prognóstico, na decisão do tipo de tratamento e na instituição de medidas de controlo de infeção a instituir para limitar exposições de risco em ambientes de cuidados de saúde.<sup>10,20</sup> Poderá ainda permitir, de forma mais célere, a realização da vigilância epidemiológica pelas autoridades de saúde pública, com a avaliação do risco de contagiosidade e identificação dos contactos considerados significativos.<sup>10,20</sup> Assim, profissionais de saúde que suspeitem de raiva devem contactar de imediato as autoridades de saúde pública e os laboratórios de referência para aconselhamento na estratégia de atuação.<sup>19</sup>

### 6.2. Meios complementares de diagnóstico

#### 6.2.1. Laboratoriais

Os critérios laboratoriais para confirmação da raiva consistem na deteção de antigénios ou ARN do vírus nos tecidos (tipicamente por biópsia de pele da nuca; de tecido cerebral, em contexto de diagnóstico *postmortem*), saliva ou urina; na presença de anticorpos específicos no sangue e líquido cefalorraquidiano, e no isolamento de vírus em cultura, que, apesar de ideal, pode levar dias.<sup>5,12,13,19</sup> Os anticorpos neutralizantes no soro podem ser detetados sete a oito dias após o início dos sintomas clínicos e permitem diagnosticar pessoas não vacinadas, ainda que possam estar ausentes.<sup>12,19</sup> Amostras diárias devem ser colhidas e testadas até confirmação do diagnóstico.<sup>12</sup> A positividade dos testes laboratoriais de produtos biológicos é indicativa de raiva, mas um resultado negativo não exclui a possibilidade de doença.<sup>10</sup>

As principais metodologias atuais para o diagnóstico da raiva incluem o teste de imunofluorescência direta (dFAT; *direct Fluorescent Antibody Test*), a reação em cadeia da

polimerase (PCR; *Polymerase Chain Reaction*), o teste de inoculação em ratos (MIT; *Mouse Inoculation Test*), o ensaio de imuno-absorção enzimática (ELISA; *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) e testes de neutralização do vírus, como o teste de neutralização de anticorpo fluorescente (FAVN; *Fluorescent Antibody Virus Neutralization*) e o teste rápido de inibição de focos fluorescentes (RFFIT; *Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test*).<sup>21</sup> O dFAT é um método sensível, específico, confiável e economicamente viável para o diagnóstico de rotina de antígenos da raiva em tecido cerebral, mas tem algumas desvantagens, como apenas mostrar eficácia diagnóstica em amostras *postmortem*, demorar vários dias para a obtenção do resultado e necessitar de microscópios de fluorescência caros.<sup>21,22</sup> A PCR parece ser uma ferramenta de diagnóstico confiável e sensível para o diagnóstico pré-morte, mas também necessita de equipamentos caros, não sendo adequada para a detecção de raiva em humanos e animais em países em desenvolvimento.<sup>21</sup> O MIT possui um bom desempenho e precisão, sendo um método barato e rápido, mas apresenta maior risco em relação à biossegurança e maior impacto na saúde mental das pessoas técnicas, já que o vírus da raiva é inoculado em animais vivos.<sup>21,22</sup> O ELISA é considerado um método rápido e fácil de realizar e não necessita de usar o vírus da raiva vivo ou cultura de células; no entanto, apresenta sensibilidade e especificidade variáveis.<sup>21</sup> Embora os testes de neutralização de vírus, FAVN e RFFIT, sejam conhecidos como os testes mais confiáveis, são caros, consomem muito tempo e exigem o vírus da raiva vivo.<sup>21</sup>

A falta de testes sensíveis para o diagnóstico *antemortem* tem sido um fator limitante.<sup>10</sup> Os resultados dos testes são muito influenciados pela excreção intermitente do vírus, pelo momento da colheita da amostra em relação ao início da doença e pelo tipo de amostras colhidas.<sup>10</sup>

No diagnóstico *postmortem*, o tecido cerebral é a amostra de eleição e o método de diagnóstico por imunofluorescência direta é o *gold-standard* de acordo com a OMS.<sup>10,18</sup> A existência de barreiras sociais, culturais e religiosas podem impedir a realização de uma autópsia ou a colheita de amostras *postmortem* para fazer um diagnóstico laboratorial inequívoco da raiva.<sup>11</sup>

Estes métodos de detecção rotineiramente usados têm limitações, como a necessidade de equipamento caro e design de *primers*, para PCR; eficiência apenas em amostras *postmortem* e demora na obtenção de resultados, por dFAT; riscos aumentados em relação à biossegurança e saúde mental das pessoas técnicas, no caso da MIT; variação na sensibilidade e especificidade, por ELISA; e também a exigência de vírus vivo de raiva, no teste de neutralização de vírus.<sup>21</sup> Além disso, alguns destes métodos não estão disponíveis em países em desenvolvimento pela falta de recursos.<sup>21</sup>

### 6.2.2. Neuroimagem

A neuroimagem permite avaliar o atingimento do SNC e excluir outras hipóteses diagnósticas de encefalites, sendo um auxílio na caracterização das lesões, localização e extensão do envolvimento (apenas cérebro ou todo o neuroeixo), presença de edema (citotóxico ou vasogénico) ou hemorragia e avaliação da intensidade do sinal.<sup>11,13</sup> Na raiva, estudos de tomografia computadorizada do cérebro geralmente não apresentam alterações.<sup>11</sup> A ressonância magnética (RM) cerebral também pode ser normal ou mostrar, na fase não comatosa, hiperintensidades em T2 sem realce com contraste e lesões que envolvem a substância branca e cinzenta da medula espinhal, do tronco cerebral, do tálamo e das estruturas límbicas.<sup>11,13</sup> O realce, com gadolínio, de raízes nervosas cervicais, medula e hipotálamo foi descrito em doentes com raiva paralítica.<sup>11</sup> As imagens da RM são semelhantes em doentes com variantes de RABV transmitida por cães ou morcegos em termos de localização e padrão de intensidade de sinal anormal.<sup>13</sup>

### 6.2.3. Novos métodos

Face às limitações dos meios diagnósticos referidas anteriormente, há necessidade de novos métodos que sejam confiáveis, acessíveis e sensíveis, para uso quer em países desenvolvidos, quer em desenvolvimento.<sup>21</sup> A criação de biossensores como ferramentas novas para diagnosticar doenças infecciosas tem recebido considerável atenção no campo da biomedicina.<sup>21</sup> Estes sensores apresentam elevada sensibilidade para detetar muitas espécies bioquímicas e são ferramentas diagnósticas muito promissoras.<sup>21</sup>

## 6.3. Diagnósticos diferenciais

Várias outras etiologias de causa infecciosa e não infecciosa podem manifestar-se de forma semelhante à raiva, dependendo em que fase da doença a pessoa doente se encontra.<sup>18</sup> As encefalites autoimunes são bastante comuns em áreas endémicas de raiva e, portanto, devem ser consideradas juntamente com outras possíveis etiologias.<sup>18</sup> As infeções bacterianas, como as causadas por *Mycobacterium tuberculosis*, *Clostridium tetani* ou *Rickettsia* spp., bem como outras infeções víricas, causadas por herpes simplex, herpesvírus simiae, enterovírus ou poliovírus são outros diagnósticos diferenciais a ter em conta.<sup>1,18</sup> Infeções parasitárias (causadas por, por exemplo, *Plasmodium* spp.) são outra possibilidade, uma vez que a raiva pode ser diagnosticada incorretamente como malária cerebral na ausência de avaliação laboratorial.<sup>18</sup>

A forma furiosa da doença deve ser diferenciada do *delirium tremens*, botulismo, difteria, ingestão de drogas (fenotiazinas e anfetaminas) e ingestão de plantas (*Datura fastuosa*).<sup>1</sup> A distinção entre síndrome de Guillain-Barré e a raiva paralítica são um dilema clínico frequente.<sup>10,11,18</sup>

## 7. Medidas profiláticas e terapêuticas da raiva humana

A raiva é quase sempre fatal, mas pode ser prevenida através da vacinação antes e/ou após exposição, suspeita ou comprovada, ao vírus.<sup>4</sup> A ausência de um tratamento curativo requer a administração adequada e precoce da vacina após a exposição e da imunoglobulina antirrábica (IGR), quando indicada, e o tratamento da(s) ferida(s), sendo medidas altamente eficazes na prevenção da doença, mesmo após uma exposição de alto risco.<sup>4,23</sup>

As vacinas da raiva, desenvolvidas há mais de quatro décadas, são vacinas inativadas, preparadas em cultura de células embrionárias de pinto purificadas, e têm-se mostrado seguras e eficazes na prevenção da raiva.<sup>4,5,23</sup>

Estas vacinas destinam-se tanto à profilaxia pré-exposição (PrEP) como à profilaxia pós-exposição (PEP) e têm sido administradas a milhões de pessoas em todo o mundo.<sup>4,5,23</sup>

Supõe-se que a vacinação crie uma memória imunológica que perdure ao longo da vida, mesmo com a diminuição dos títulos de anticorpos.<sup>4,5</sup> Além disso, doses periódicas de reforço da vacina não são preconizadas após a vacinação primária, exceto para pessoas com risco de exposição ocupacional contínua ou frequente.<sup>4,5</sup>

Estas vacinas, bem toleradas e sem contra-indicações, podem ser administradas em crianças e pessoas grávidas, lactentes e imunodeprimidas.<sup>4,5</sup> Adicionalmente, não há diferença significativa de resposta à vacinação em crianças e pessoas adultas.<sup>24</sup>

A via intramuscular (IM) da vacina tem sido a opção mais utilizada na profilaxia da doença, sendo esta a via de administração figurada no protocolo de atuação em Portugal na suspeita de pessoa infetada com raiva.<sup>5</sup> Por outro lado, a administração intradérmica (ID) não tem comprometimento da eficácia imunogénica e tem-se tornado uma opção, pelo menor custo, face ao uso de doses menores de vacina quando comparada com a via IM, o que também se demonstra útil em situações de escassez de recursos.<sup>5,24</sup> As vacinas, mesmo que produzidas para uso IM, podem ser usadas de forma segura via ID, ainda que constitua um uso *off-label*, mas esta via não deve ser utilizada em pessoas com défice imunitário.<sup>4,5</sup>

Em relação à IGR, existem dois tipos: a IGR humana (IGRh) e a equina (IGRe), clinicamente equivalentes.<sup>5</sup> Contudo, a nível global, o seu uso pode estar limitado pela indisponibilidade deste recurso.<sup>4</sup>

## 7.1. Atitudes na pré-exposição

### 7.1.1. PrEP

A PrEP consiste no esquema vacinal contra a doença da raiva para permitir que o sistema imune, perante uma exposição ao vírus, tenha uma resposta mais rápida.<sup>5</sup> A PrEP dispensa a administração de IGR após mordedura, exceto em pessoas com imunidade comprometida.<sup>5</sup>

A PrEP da raiva deve ser considerada quando o acesso à PEP é limitado ou demorado, quando o risco de exposição é elevado e quando a raiva não está controlada no reservatório animal.<sup>25</sup> Assim, pessoas que estejam continuamente expostas ao risco de infecção pelo vírus, tais como habitantes em zonas endémicas, pessoas com risco ocupacional e viajantes com exposição significativa em regiões endémicas de raiva, têm indicação para fazer PrEP.<sup>5</sup> Na gravidez, em situação de alto risco de exposição, os benefícios de administração da vacina em PrEP superam os riscos, não tendo sido descrito aumento de abortamentos, partos pré-termo ou anomalias fetais pela exposição à vacina.<sup>26</sup>

O esquema clássico de vacinação PrEP de 4 semanas (uma dose IM nos dias 0, 7 e 21 a 28 ou duas doses ID nos dias 0, 7 e 21 a 28) é dispendioso e muitas vezes impraticável.<sup>5,27</sup> Houve duas mudanças importantes nas recomendações da OMS recentemente: o número de administrações pré-exposição da vacina por via IM foi reduzido de três para duas, e a forma de administração da IGR foi alterada.<sup>28</sup> Assim, a PrEP pode ser completada em 7 dias e por um custo menor.<sup>28</sup> Os esquemas acelerados de duas administrações de uma dose IM ou de duas administrações de duas doses ID nos dias 0 e 7 provaram-se tão eficazes como os regimes clássicos de três ou seis doses, respetivamente.<sup>5</sup> No entanto, em pessoas com comprometimento imunológico com resposta imune mais frágil, é recomendado seguir o esquema tradicional de três administrações.<sup>5</sup> A segunda mudança é a recomendação de que a IGR seja aplicada apenas na lesão e ao redor, e que qualquer quantidade restante de IGR, com base na dose calculada pelo peso, não seja administrada num outro local, conservando, assim, a utilização de IGR.<sup>28</sup>

A PrEP em viajantes é particularmente desafiante, uma vez que a sua maioria recorre a consultas de medicina de viajante a menos de três semanas da partida e, muitas vezes, com fundos limitados para as vacinações, especialmente se não forem obrigatórias.<sup>24</sup> Adicionalmente, algumas pessoas viajantes, em particular as mochileiras, subestimam o seu risco à exposição ao vírus da raiva e não estão cientes das dificuldades na obtenção de PEP, concretamente para IGR, em países em desenvolvimento.<sup>24</sup> Assim, a mudança do esquema vacinal para duas doses mostra-se

relevante, principalmente para estas pessoas viajantes, que conseguem completar o esquema ao sétimo dia, mesmo que viajem em breve.<sup>29</sup>

## 7.2. Atitudes na pós-exposição

Após exposição ao vírus da raiva, a PEP, com recurso ao tratamento das feridas, vacinação e IGR, quando indicadas, é quase 100% eficaz na prevenção da doença da raiva, mesmo que a exposição tenha sido de alto risco.<sup>4</sup>

A OMS classifica as exposições em três categorias (de I a III), de acordo com o tipo de contacto entre a pessoa e o animal - suspeito, com raiva confirmada, ou desconhecido - com recomendações específicas para o tipo de exposição.<sup>4</sup> Na exposição da categoria I inclui-se o tocar e alimentar e o sofrer lambeduras em pele íntegra, considerando-se não haver exposição ao vírus, pelo que não está indicada a profilaxia.<sup>4</sup> Na categoria II, incluem-se beliscaduras, arranhaduras, abrasões e mordeduras sem sangramento, sendo uma exposição *minor* com indicação para a administração da vacina contra a raiva.<sup>4</sup> Na categoria III, ocorrem arranhaduras ou mordeduras transdérmicas, simples ou múltiplas, contaminação de membranas mucosas com saliva, lambeduras em pele não íntegra e exposição com contacto direto com morcegos, considerando-se uma exposição grave, pelo que é recomendada a administração da vacina contra a raiva e IGR.<sup>4</sup>

Assim, a indicação para fazer PEP depende do tipo de interação entre a pessoa e o animal infetado.<sup>5</sup>

### 7.2.1. Tratamento das lesões e IGR

O tratamento imediato de todas as mordeduras e arranhaduras é um passo importante na PEP.<sup>4</sup> A transmissão da raiva pode ser prevenida com a limpeza da lesão e com a administração de IGR e da vacina contra a raiva.<sup>30</sup>

Caso seja necessário suturar a ferida, a mesma deve ser previamente infiltrada com IGR e a sutura adiada pelo máximo de horas possível, para permitir uma eficaz difusão da IGR pelos tecidos.<sup>4,7</sup> Uma ferida infetada não é uma contraindicação para a administração de IGR e outros tratamentos.<sup>4</sup> A antibioterapia e profilaxia antitetânica devem ser administradas de acordo com a necessidade em lesões potencialmente contaminadas.<sup>4</sup>

O objetivo da IGR, para pessoas doentes que não receberam PrEP e para as quais a IGR é indicada, consiste em injetar anticorpos pré-formados dentro e ao redor da ferida para tentar neutralizar o vírus *in situ* e prevenir a sua entrada no sistema nervoso, proporcionando proteção

passiva imediata, enquanto a imunização ativa é estimulada pela vacinação.<sup>5,28</sup> No entanto, a IGR perde o seu efeito caso o vírus já esteja disseminado pelo sistema nervoso antes de ser administrada.<sup>5</sup> Em pessoas que fizeram PrEP, os anticorpos já estão presentes e a atividade imune, tanto humoral como a celular, é rapidamente estimulada pelos reforços da vacina contra a raiva.<sup>28</sup>

Assim, a IGR deve ser dada a todas as pessoas com exposição de tipo III, a pessoas com exposição de tipo II que não tenham feito PrEP e a todas as pessoas imunodeprimidas.<sup>5</sup> Para utentes com exposição via mucosas e sem lesão, deve ser administrada, via IM, podendo ser também considerada a lavagem com IGR.<sup>4</sup> No caso de exposição suspeita por aerossóis, uma injeção IM de IGR é recomendada.<sup>4</sup>

A IGR pode apresentar efeitos laterais, variados, incluindo exantema, rubor no local da aplicação, mialgias, hipotensão e dispneia que podem culminar em choque.<sup>5</sup> Contudo, efeitos adversos de maior gravidade são muito raros e a IGR é considerada bastante segura.<sup>5</sup>

### **7.2.2. Vacinação**

Na PEP sem PrEP, a profilaxia acelerada com três administrações de vacina ID simplifica o esquema clássico das quatro doses de vacina IM.<sup>5</sup> O regime de PEP ID acelerado de três administrações de duas doses ID nos dias 0, 3 e 7 mostrou-se igualmente eficaz aos regimes de quatro administrações de duas doses ID nos dias 0, 3, 7 e entre o dia 14 e 28.<sup>5</sup> Até ao presente momento, não há evidência que sustente a diminuição dos regimes IM de quatro administrações de uma dose IM nos dias 0, 3, 7 e entre os dias 14 e 28.<sup>5</sup>

Caso tenha ocorrido exposição de risco com PrEP realizada anteriormente, um dos seguintes esquemas está recomendado: duas doses ID ou IM nos dias 0 e 3 ou uma administração de 4 doses ID no dia 0.<sup>5</sup> Considera-se que a pessoa realizou PrEP quando recebeu pelo menos duas doses (ID ou IM) da vacina nos tempos adequados.<sup>4</sup>

Em circunstâncias inevitáveis, alterar a via de administração (ID ou IM) não requer o reinício do esquema vacinal, continuando-se o regime com essa via.<sup>5</sup>

No caso do contacto com um animal que se confirmou ter raiva, a vacinação deve ser realizada independentemente do tempo após a exposição, mesmo que tenha ocorrido há anos.<sup>4</sup>

A PEP não está recomendada em pessoas que sofram mordeduras, arranhaduras e outros contactos com animais (exceto morcegos) em áreas livres de raiva terrestre com adequada

vigilância para a doença.<sup>4</sup> No entanto, a decisão deve ser baseada numa avaliação de risco, atendendo à epidemiologia local.<sup>4</sup>

A PEP pode estar indicada, em pessoas mordidas por animais e pessoas suas familiares, para aliviar a carga psicológica associada ao medo de contrair a doença.<sup>4</sup>

A PEP é eficaz e, acima de tudo, segura, mesmo em crianças e pessoas grávidas e imunodeprimidas.<sup>4,5</sup> Tal como na PrEP, na gravidez, os benefícios em administrar a vacina pós-exposição ultrapassam os riscos da vacinação.<sup>26</sup>

Em viajantes internacionais, a PEP é insatisfatória, com apenas 5%-20% das pessoas viajantes que teriam elegibilidade para a administração de IGR a receberem-na no país onde se deu a exposição.<sup>31</sup>

Após a PEP, pelo risco de doença, a doação de sangue e/ou órgãos está contraindicada por um ano.<sup>1</sup>

### **7.3. Aspetos relevantes para profissionais de saúde e familiares**

É importante considerar a ansiedade entre profissionais de saúde, familiares e pessoas amigas que contactam com doentes com raiva.<sup>4</sup>

A exposição à raiva representa uma grande preocupação para profissionais de saúde e necessita de uma triagem rápida e abrangente dos riscos, com aconselhamento da equipa, assim como a administração oportuna da PEP.<sup>32</sup> Dado a ausência da documentação de transmissão de raiva de pessoa para pessoa, salvo exceções como transplantação, uma abordagem conservadora na administração de PEP parece ser apropriada.<sup>32</sup> No entanto, como a raiva geralmente leva a complicações neurológicas e é uma infeção fatal com alta mortalidade, o medo de transmissão entre profissionais de saúde que cuidaram de pessoas infetadas pode levar ao uso excessivo de PEP, não se cumprindo as recomendações.<sup>32</sup>

Assim, e devido ao risco teórico de transmissão, profissionais de saúde e membros da família em contacto com doentes com raiva devem tomar as precauções apropriadas para evitar o risco de transmissão pela saliva ou outras secreções.<sup>11</sup> A par do início da PEP, nos casos considerados de risco, deve ser feita a sensibilização para o cumprimento das medidas de isolamento adequadas à via de transmissão, com uso de equipamento de proteção individual (luvas, óculos e máscaras), tal como recomendado no geral para outras doenças infecciosas.<sup>1,4</sup>

Adicionalmente, as pessoas parceiras de doentes podem apresentar elegibilidade para PEP, uma vez que o contacto próximo e as relações sexuais constituem um possível risco teórico de transmissão.<sup>4</sup>

O embalsamento ou autópsia do corpo de uma pessoa falecida por raiva ou com suspeita de raiva deve ser feito com os cuidados adequados, adotando as medidas de controlo de infeção preconizadas.<sup>4</sup> Os tecidos e fluídos corporais devem ser descartados da mesma forma que para outras doenças infecciosas, devendo ser permitida a sepultura ou cremação do corpo.<sup>4</sup>

## 7.4. Tratamento da doença

Não existe tratamento curativo eficaz quando a clínica da doença da raiva se manifesta, pois, tendo o vírus atingido o SNC, nem as vacinas nem a IGR penetram a barreira hematoencefálica.<sup>4,5</sup>

A única pessoa sobrevivente documentada que não recebeu vacina foi tratada com o que é agora denominado protocolo de Milwaukee.<sup>33</sup> Este método consiste na indução de um coma terapêutico acompanhado por infusões de quetamina e amantadina.<sup>33</sup> Estes fármacos, antagonistas dos recetores N-metil-D-aspartato (NMDA) não competitivos, demonstraram prevenir a desintegração e libertação de partículas do vírus da raiva.<sup>33</sup> No entanto, a quetamina requer concentrações séricas proibitivamente altas para bloquear efetivamente a replicação viral, não alcançáveis com doses compatíveis com a vida.<sup>33</sup> A aplicação subsequente do protocolo de Milwaukee resultou em 31 mortes e apenas 1-2 sobreviventes, que desenvolveram sequelas neurológicas graves, levantando consideráveis dúvidas sobre a eficácia geral desta abordagem.<sup>33</sup>

A recomendação atual para todas as formas de raiva é o tratamento paliativo, uma vez que não há uma terapêutica curativa comprovada.<sup>34</sup> Diante da inevitabilidade da morte na maioria dos casos, o tratamento deve-se concentrar no controlo de sintomas, cuidados de conforto e evitar procedimentos mais agressivos, como intubação, especialmente quando o diagnóstico for certo.<sup>4</sup> O objetivo é reduzir a agitação e aliviar o sofrimento por meio de sedação intensa, analgésicos e antipsicóticos.<sup>4,34</sup> As benzodiazepinas, como o diazepam, lorazepam e midazolam, são eficazes para sedação e relaxamento muscular.<sup>4</sup> A morfina pode ser administrada para analgesia por via subcutânea ou endovenosa.<sup>4</sup> O haloperidol pode ser recomendado para a agitação, inquietação, alucinações e agressividade, mas deve ser evitado pelos efeitos adversos, tal como o risco de síndrome maligna dos neurolépticos, e pela sedação menos controlável.<sup>4,18</sup> A salivação excessiva pode ser tratada com agentes anticolinérgicos, como a escopolamina.<sup>4</sup> Corticosteróides e outros

agentes imunossupressores devem ser evitados, já que podem prejudicar a eliminação viral, encurtar o período de incubação e acelerar a morte.<sup>34</sup>

Doentes com raiva devem ter, para além da sedação e hidratação adequadas, apoio emocional e físico, privilegiando a sua privacidade, dignidade e necessidades culturais.<sup>4</sup> Assim, embora a maioria das pessoas doentes faleça, as pessoas profissionais de saúde têm um papel essencial, garantindo cuidados atempados, eficazes, holísticos, compassivos e culturalmente sensíveis.<sup>4</sup> É também prioritária a comunicação com familiares e doentes, abordando o diagnóstico após a sua confirmação.<sup>4</sup>

Na ausência da instituição de cuidados imediatos, adequados e precoces, a morte ocorre em cerca de 7 a 10 dias desde o início do quadro clínico, sendo que a sobrevivência pode ser prolongada em até 1 mês ou mais quando as pessoas doentes recebem cuidados intensivos.<sup>4,13</sup>

## 8. Especificidades na prevenção e avaliação do risco da raiva humana em viajantes

Qualquer país classificado como livre de raiva requer uma vigilância epidemiológica contínua e rigorosa, com quarentena de animais importados e regulamentações para evitar a entrada do vírus através da importação ou introdução de animais infetados.<sup>1</sup>

Em específico para a raiva humana, a instituição de PrEP a toda a população de países endémicos não é custo-efetiva, e, portanto, não está recomendada.<sup>4</sup>

Como já referido, a raiva encontra-se erradicada no nosso país, exceto em situações de casos humanos pontuais importados. No mundo globalizado em que vivemos, em Portugal, devemos, no âmbito direto da medicina, intervir preventivamente nas pessoas viajantes para países onde poderão ter contacto com animais infetados.

A avaliação do risco individual de exposição ao vírus da raiva é recomendada para viajantes, tendo em consideração: a localização, epidemiologia, duração e tipo da estadia no destino, em particular, em áreas endémicas do vírus.<sup>4</sup> A PrEP deve ser considerada quando vão ter atividades ao ar livre, lúdicas ou não, em áreas rurais remotas, onde o acesso à PEP não é garantido, ou exposições em regime ocupacional, como espeleologia, que envolvam contacto direto com animais potencialmente infetados, como morcegos.<sup>4</sup> Pessoas viajantes para países e áreas afetadas pela raiva devem estar cientes do risco da doença e da necessidade de procurar PEP em caso de exposição.<sup>4</sup> Estas devem, assim, evitar o contacto com animais de rua, especialmente cães, gatos e macacos, bem como com animais selvagens em liberdade ou em cativeiro.<sup>4</sup> Para pessoas que visitam cavernas habitadas por morcegos, a exposição casual ao ar da caverna não é uma preocupação, mas pessoas espeleólogas devem ser alertadas para não manipular morcegos.<sup>4</sup> O contacto físico com morcegos deve ser considerado uma exposição de risco, havendo necessidade de administração de PEP.<sup>4</sup>

Apesar de turistas e pessoas que visitam pessoas amigas e familiares apresentarem o maior risco, as que viajam em negócios também podem estar expostas à doença.<sup>29</sup> A consciencialização do risco entre viajantes é bastante baixa e apenas uma minoria das pessoas viajantes expostas faz PrEP.<sup>29</sup> Estima-se que 0,4% das pessoas viajantes terá indicação para realizar PEP após contacto com possível exposição à raiva e, dependendo dos dados, apenas 4 a 20% das com indicação para IGR recebem-na no país de exposição.<sup>29</sup> Como ocorre um muito reduzido número de mortes associadas à doença por ano neste grupo de pessoas, este problema é negligenciado.<sup>29</sup>

Assim, existem algumas considerações importantes a reter para pessoas viajantes.<sup>29</sup> A principal é a de aumentar a sua consciencialização sobre os perigos da raiva.<sup>29</sup> Em segundo lugar, devem prevenir exposições à raiva através de comportamentos adequados, como evicção de contactos com animais potencialmente infetados.<sup>29</sup> Em terceiro lugar, se ocorrer uma suspeita de exposição de risco, devem estar sensibilizadas para a importância da lavagem imediata e completa da ferida, administração da vacina e infiltração da ferida com IGR, se indicado.<sup>29</sup> Em quarto lugar, a PEP é necessária o mais rápido possível, independentemente de se ter recebido PrEP, não se podendo protelar até ao retorno.<sup>29</sup> Em quinto lugar, a haver atraso em qualquer dose da vacina, o esquema de vacinação deve ser retomado, e não reiniciado.<sup>29</sup> Por fim, a PrEP deve ser abordada e considerada uma prioridade nas consultas de viajante aquando do aconselhamento e preparação.<sup>29</sup>

## 9. Discussão - Considerações como proposta à melhoria da abordagem clínica e terapêutica em Portugal

Em Portugal, e de relevo para o âmbito da doença da raiva, existem, emitidas pela DGS, a Orientação nº 003/2013, de 15/03/2013, para a profilaxia da raiva humana, e a Norma nº 007/2017, de 12/06/2017, atualizada a 24/04/2019, para o procedimento para disponibilização da reserva estratégica nacional de IGR (REN IGR). Existe também o Despacho n.º 1150/2021, de 28 de janeiro, sobre doenças de notificação obrigatória na plataforma de apoio ao SINAVE (Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica), da qual faz parte a raiva. Adicionalmente, no âmbito da saúde veterinária, existe o Plano de Contingência da Raiva, de novembro de 2020, da Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV).

Assim, importa definir um plano de atuação para abordar um possível caso de raiva humana adquirida em Portugal ou no estrangeiro. Este deve compreender a avaliação do caso, confirmação diagnóstica, tratamento, notificação, investigação epidemiológica, documentação e revisão das medidas de prevenção e controlo da infeção.

Para a avaliação do caso, é de referir que, em Portugal, e a par do que já foi descrito anteriormente, a suspeição clínica das pessoas profissionais de saúde para a doença da raiva pode ser baixa.

A DGS descreve os critérios para definição de caso:

Como critérios clínicos, define qualquer pessoa com encefalomielite aguda e com a presença de, pelo menos, dois dos sete critérios seguintes: alterações sensoriais na zona de uma mordedura de animal; paresia ou paralisia; espasmos dos músculos responsáveis pela deglutição ou mastigadores; hidrofobia; delírio; convulsões; ansiedade.<sup>35,36</sup>

Como critérios laboratoriais, assume que, pelo menos, um dos critérios tem de estar presente: isolamento do lyssavírus a partir de uma amostra biológica; deteção de ácidos nucleicos do lyssavírus numa amostra biológica (por exemplo, saliva ou tecido cerebral); deteção de antigénios do lyssavírus por dFAT numa amostra biológica; FAVN no soro ou no líquido cefalorraquidiano.<sup>35,36</sup> Ressalva ainda a necessidade de os resultados laboratoriais serem interpretados de acordo com o estado vacinal ou de imunização da pessoa.<sup>35,36</sup>

Por fim, define critérios epidemiológicos, sendo necessária a identificação de, pelo menos, um dos três critérios seguintes: transmissão de animais a seres humanos (animal com infeção

suspeita ou confirmada); exposição a uma fonte comum (ao mesmo animal); transmissão entre humanos (por exemplo, transplantação de órgãos).<sup>35,36</sup>

Na presença de critérios clínicos, estamos perante um “caso possível”; apresentando os critérios clínicos e epidemiológicos, é um “caso provável”; e preenchendo os clínicos e os laboratoriais, estamos perante um “caso confirmado”.<sup>35,36</sup>

Do ponto de vista laboratorial, considera-se que poderá ser difícil aos serviços clínicos a execução dos métodos descritos, centralizando-se a sua realização em centros laboratoriais de referência.

Segundo a Orientação nº 007/2017, a identificação de um caso possível, provável ou confirmado de infeção humana pelo vírus da raiva deve levar à adoção das medidas profiláticas, recomendadas e descritas no documento, bem como à notificação obrigatória da doença no SINAVE.<sup>35,36</sup>

Abordando o tratamento, mais propriamente as medidas de profilaxia, a vacina utilizada em Portugal é inativada e denomina-se *Rabipur*<sup>®</sup>, administrada via IM.<sup>35</sup> A Orientação define a sua utilização para a pré e pós-exposição, podendo ser administrada em qualquer grupo etário, incluindo pessoas grávidas ou com comorbilidades.<sup>35</sup>

De acordo com a recomendação nacional, na pré-exposição, a vacinação PrEP está indicada a viajantes que vão para áreas geográficas de risco para a raiva e com contacto mantido com animais potencialmente infetados (incluindo no âmbito ocupacional).<sup>35</sup> O esquema preconizado é o de 3 doses da vacina, IM, aos 0, 7 e 21 ou 28 dias.<sup>35</sup>

Na pós-exposição, a Orientação indica que utentes provenientes de áreas geográficas de risco para a raiva devem ter a sua exposição a animal potencialmente infetado investigada, tendo em conta as categorias definidas pela OMS, já anteriormente descritas. As exposições de categoria II ou III deverão ser encaminhadas para os serviços de saúde elencados na Orientação, de acordo com a Administração Regional de Saúde (ARS)/Região Autónoma, sendo o Centro Hospitalar Universitário de Santo António o centro antirrábico de referência da ARS Norte.<sup>35</sup> Nestas exposições, recomenda a vacinação o mais precocemente possível, independentemente do tempo decorrido após o contacto, desde que não existam sintomas.<sup>35</sup> De acordo com a Norma nº 007/2017, para a PEP, a IGR deve ser administrada na exposição de categoria III em pessoas provenientes de áreas geográficas de risco para a raiva, e nas de categoria II no caso de pessoas com alterações do sistema imunitário.<sup>35</sup> A sua administração deve ser feita o mais atempadamente

possível a par da vacinação, não estando indicada depois de decorridos sete dias após a primeira dose da vacina.<sup>35</sup> Adicionalmente, reforça a necessidade da lavagem da ferida ou do ponto de contacto.<sup>35</sup> A Orientação recomenda a vacinação quando se pretende: completar a profilaxia iniciada no estrangeiro ou iniciar a mesma quando esta não foi feita no país de exposição; quando se pretende realizar PEP após exposição, no território nacional, com animais não vacinados e/ou provenientes de áreas geográficas de risco, que tenham alterações do seu estado de saúde durante a quarentena e comprovação de infeção pelo vírus da raiva; e para profilaxia em profissionais de saúde que tenham contactado com um eventual caso de raiva humana.<sup>35</sup>

No caso de pessoas nunca antes vacinadas ou com estado vacinal desconhecido ou incompleto, os dois esquemas vacinais preconizados, na Orientação, para a PEP são o de 5 doses, via IM, aos 0, 3, 7, 14 e 28 dias; e o de 4 doses, via IM, com administração de 2 doses no dia 0, seguidas de 1 dose no dia 7 e outra no dia 21.<sup>35</sup> Para pessoas com vacinação prévia, comprovada e completa, seja para PrEP ou PEP, só se define a administração de uma dose, via IM, sem administração de IGR.<sup>35</sup>

Assim, contrastando as recomendações nacionais, com aquele que é o conhecimento mais recente internacional e recomendado pela OMS, sugerem-se a atualização e alteração de algumas práticas. De seguida, à luz do recomendado pela OMS, elencam-se algumas sugestões de melhoria na abordagem profilática da raiva a nível nacional.

Em relação à PrEP, para pessoas imunocompetentes, o esquema vacinal de duas administrações, aos dias 0 e 7, IM ou ID (neste caso, a administrar de forma dividida em dois locais), mantendo, para pessoas imunodeprimidas, a terceira administração entre os dias 21 e 28, seria uma das alterações.<sup>4,5</sup>

Deste modo, para a PrEP, a via ID torna-se uma opção, com a redução das doses de vacina e conclusão do esquema 2 a 3 semanas antes, nas pessoas imunocompetentes, indo de encontro às vantagens clínicas, sociais e económicas referidas anteriormente nesta dissertação.

Em relação à PEP, em pessoas com PrEP não realizada ou incompleta, para contactos de categoria II e III, os esquemas sugeridos seriam os recomendados pela OMS, de 3 administrações ID, aos dias 0, 3 e 7, ou então de 4 IM, podendo optar-se pelas administrações de uma dose aos dias 0, 3, 7, e entre os dias 14 e 28, ou então de duas doses ao dia 0, acrescentando-se uma dose ao dia 7 e outra ao dia 21.<sup>4,5</sup> Quanto à administração de IGR, as recomendações nacionais estão de acordo com a evidência mais recente. Já em pessoas com PrEP realizada e completa, o esquema vacinal PEP recomendado é o de duas doses, IM ou ID, nos dias 0 e 3, ou então quatro ID no dia 0.<sup>4,5</sup>

Assim, com estas sugestões de alteração às recomendações nacionais para a PEP, a via ID ganha valor e encurtar-se-ia o número de administrações, com uso de esquemas vacinais mais céleres, mais cómodos e igualmente eficazes.

Ainda em relação à IGR e aos aspetos logísticos da obtenção e administração da mesma, é importante tecer também algumas considerações.

Para obtenção da IGR a partir da REN IgR, o serviço hospitalar que detete uma pessoa com critérios para receber IGR deve efetuar contacto com a pessoa representante da DGS (infeciologista) do Centro Anti-Rábico Nacional, pertencente ao Serviço de Doenças Infecciosas do Centro Hospitalar de Lisboa Norte (CHLN), para avaliação do caso e da elegibilidade para IGR.<sup>37</sup> Deve ser enviado um formulário de prescrição preenchido e autenticado pelo serviço requisitante.<sup>37</sup> Após validação do caso, os Serviços Farmacêuticos do CHLN são informados da necessidade de expedir a IGR e cabe ao hospital requisitante providenciar o transporte da mesma.<sup>37</sup>

Dado o interesse na administração de IGR, quando indicada, o mais atempadamente possível, dever-se-ia ponderar a decisão da centralização da IGR *versus* a possibilidade de uma distribuição mais alargada pelo território nacional, dado os constrangimentos logísticos e temporais associados, por forma a simplificar e a evitar potenciais atrasos, desde a obtenção de autorização e transporte, até à sua administração. Para tal, os dados recolhidos internamente pelos relatórios sobre pedidos e devoluções de IGR anuais, cuja realização está prevista na Norma, poderão ajudar a validar e a orientar estas decisões.

Por fim, no que concerne ao risco de infeção em Portugal e no estrangeiro, é importante a manutenção da vigilância epidemiológica e consciencialização das pessoas profissionais de saúde para a existência da possibilidade de casos importados. Do ponto de vista daquela que é a prática clínica em Portugal, parece ser mais facilmente assumido o contacto no estrangeiro como sendo de risco, seguindo-se as recomendações da OMS, nomeadamente no que toca à classificação de contacto nas três categorias. Em relação a contactos em Portugal, a raiva animal foi considerada oficialmente erradicada em 1961, sendo Portugal reconhecido com o estatuto de indemnidade à raiva desde dezembro de 2018.<sup>38</sup> Em território nacional, as pessoas que recorrem à consulta antirrábica são referenciadas pelos centros de saúde e outras instituições competentes e pelas autoridades policiais. Caso ainda não tenham notificado o animal agressor às autoridades policiais, são aconselhadas a fazê-lo, para que este fique em quarentena durante 15 dias e, caso não desenvolva doença, as medidas são suspensas. A pessoa agredida fica com indicação de vigilância de aparecimento de sinais de doença no animal, não havendo indicação de vacinação nem de IGR.

Será importante que as unidades hospitalares estejam sensibilizadas para a doença e criem protocolos de atuação bem definidos e estruturados, de fácil acesso pelas suas pessoas profissionais, quer no âmbito da prevenção, quer da gestão de possíveis casos de raiva humana com necessidade de cuidados médicos diferenciados.

## 10. Investigação e direções futuras

Ainda faltam desvendar mistérios da neuropatogénese do RABV, apesar de muitos anos de investigação e dos últimos avanços alcançados.<sup>9</sup>

Os objetivos futuros centram-se não apenas no desenvolvimento de uma terapêutica curativa para esta doença ainda incurável após o início dos sintomas, mas também na disponibilização de vacinas que requeiram doses menores e um menor número de administrações, sem comprometer a eficácia.<sup>5</sup> Assim, o tratamento seria mais económico e, conseqüentemente, mais acessível.<sup>5</sup>

Deverá ser conduzida pesquisa adicional sobre a relação custo-efeito da profilaxia; sobre novas ferramentas para a administração de vacinas, como injeção sem agulha ou de microagulhas, ou com adesivos tópicos; para comprovar a não inferioridade de novos regimes de PEP e PrEP; sobre o desenvolvimento de vacinas multivalentes; sobre a administração endovenosa de IGR; e para desenvolver terapêuticas antivirais, como o uso de anticorpos monoclonais e anticorpos bioespecíficos.<sup>4,5</sup>

No que toca à pesquisa sobre anticorpos, houve um progresso considerável na PEP urgente da raiva.<sup>39</sup> Recentemente, os anticorpos monoclonais, como o *Rabishield*<sup>TM</sup>, produto em estado de desenvolvimento avançado, começaram a ser estudados e utilizados, uma abordagem que se mostrou eficaz, bem como mais económica em comparação com a IGR.<sup>5</sup> Adicionalmente, a eficácia de misturas de anticorpos neutralizantes foi confirmada em ensaios clínicos, sendo uma direção para pesquisas subsequentes.<sup>39</sup> Assim, anticorpos monoclonais seguros, eficazes e acessíveis que substituam a IGR na PEP da raiva é apenas uma questão de tempo.<sup>39</sup>

Outras prioridades correspondem ao desenvolvimento de melhores métodos de intervenção no que toca aos programas atuais contra a raiva, quer no âmbito veterinário, quer no âmbito humano, e melhorar a qualidade e disponibilidade dos dados de diagnóstico e vigilância da doença.<sup>4</sup>

## 11. Conclusão

A raiva é uma doença negligenciada e um problema de saúde pública. A sensibilidade de profissionais de saúde para a doença é fundamental. Atualmente, não existe um tratamento eficaz que permita, quando estabelecida a doença, evitar a morte. Urge, portanto, o desenvolvimento quer de terapêuticas curativas, especialmente após o início dos sintomas, que permitam uma progressão diferente, não só em relação à sobrevivência, como também sem sequelas; quer de novas vacinas, com menos administrações, multivalentes, mais baratas e de fácil distribuição a nível global, em regimes de PrEP e de PEP mais simplificados e de igual ou maior eficácia. A vacina deverá também ocupar um lugar prioritário no que toca à saúde da pessoa viajante, principalmente aquando de viagens de risco elevado.

Ainda no que concerne à realidade em Portugal, deve-se tornar a abordagem à doença o mais clara, uniformizada e simplificada possível. Existindo as diretrizes e normas emitidas pela DGS e DGAV, as mesmas deverão ser mantidas atualizadas, à luz da mudança do conhecimento científico e da realidade clínica, nomeadamente no que toca à otimização dos esquemas vacinais para PrEP e PEP e da administração de IGR. Face aos critérios de definição de casos, deverão ser asseguradas as condições para verificação dos mesmos, particularmente a nível laboratorial. O circuito das amostras colhidas e exames a realizar devem estar muito bem definidos, garantindo a segurança das pessoas profissionais envolvidas e acesso aos resultados de forma atempada. Adicionalmente, os procedimentos, nos casos de mordedura, relativos à comunicação policial e à vigilância e monitorização dos animais agressores, deverão ter uma maior divulgação e conhecimento entre as pessoas profissionais de saúde e as da comunidade, para uma atuação mais rápida e eficaz, envolvendo centros de saúde, instituições hospitalares e autoridades policiais. É necessária também a manutenção dos sistemas de vigilância e notificação, para manter a classificação de Portugal como país livre de raiva, tal como praticamente toda a Europa, sem prejuízo da qualidade e disponibilidade dos dados de vigilância da doença, seja no âmbito humano, seja no âmbito animal. Desta forma, o desenvolvimento de um plano robusto para gestão de um caso de raiva importada permitirá conter a doença, face à possível ameaça de aquisição de raiva endémica.

## Referências bibliográficas

1. Singh R, Singh KP, Cherian S, et al. Rabies - epidemiology, pathogenesis, public health concerns and advances in diagnosis and control: a comprehensive review. *Vet Q.* 2017;37(1):212-251. doi:10.1080/01652176.2017.1343516
2. Fooks AR, Banyard AC, Horton DL, Johnson N, McElhinney LM, Jackson AC. Current status of rabies and prospects for elimination. *Lancet Lond Engl.* 2014;384(9951):1389-1399. doi:10.1016/S0140-6736(13)62707-5
3. Dodet B, Durrheim DN, Rees H. Rabies: Underused vaccines, unnecessary deaths. *Vaccine.* 2014;32(18):2017-2019. doi:10.1016/j.vaccine.2013.12.031
4. World Health Organization. *WHO Expert Consultation on Rabies: Third Report.* World Health Organization; 2018. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272364>
5. Conceição P, Abreu C. Human Rabies: Optimization of Prevention and Paths Towards the Cure. *Acta Med Port.* 2021;34(11):767-773. doi:10.20344/amp.10657
6. Riccardi N, Giacomelli A, Antonello RM, Gobbi F, Angheben A. Rabies in Europe: An epidemiological and clinical update. *Eur J Intern Med.* 2021;88:15-20. doi:10.1016/j.ejim.2021.04.010
7. *Rabies Vaccines: WHO Position Paper – April 2018.* World Health Organization; 2018. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/who-wer9316>
8. *Ending the Neglect to Attain the Sustainable Development Goals: A Road Map for Neglected Tropical Diseases 2021–2030.* World Health Organization; 2020. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240010352>
9. Davis BM, Rall GF, Schnell MJ. Everything You Always Wanted to Know About Rabies Virus (But Were Afraid to Ask). *Annu Rev Virol.* 2015;2(1):451-471. doi:10.1146/annurev-virology-100114-055157
10. Mahadevan A, Suja MS, Mani RS, Shankar SK. Perspectives in Diagnosis and Treatment of Rabies Viral Encephalitis: Insights from Pathogenesis. *Neurother J Am Soc Exp Neurother.* 2016;13(3):477-492. doi:10.1007/s13311-016-0452-4
11. Jackson AC. Rabies: a medical perspective. *Rev Sci Tech Int Off Epizoot.* 2018;37(2):569-580. doi:10.20506/rst.37.2.2825
12. Warrell MJ, Warrell DA. Rabies: the clinical features, management and prevention of the classic zoonosis. *Clin Med Lond Engl.* 2015;15(1):78-81. doi:10.7861/clinmedicine.14-6-78
13. Hemachudha T, Ugolini G, Wacharapluesadee S, Sungkarat W, Shuangshoti S, Laothamatas J. Human rabies: neuropathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Neurol.* 2013;12(5):498-513. doi:10.1016/S1474-4422(13)70038-3
14. Scott TP, Nel LH. Lyssaviruses and the Fatal Encephalitic Disease Rabies. *Front Immunol.* 2021;12:786953. doi:10.3389/fimmu.2021.786953
15. Banyard AC, Tordo N. Rabies pathogenesis and immunology. *Rev Sci Tech OIE.* 2018;37(2):323-330. doi:10.20506/rst.37.2.2805

16. Appolinario CM, Jackson AC. Antiviral Therapy for Human Rabies. *Antivir Ther.* 2015;20(1):1-10. doi:10.3851/IMP2851
17. Vora NM, Orciari LA, Niezgoda M, et al. Clinical management and humoral immune responses to rabies post-exposure prophylaxis among three patients who received solid organs from a donor with rabies. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* 2015;17(3):389-395. doi:10.1111/tid.12393
18. Fooks AR, Cliquet F, Finke S, et al. Rabies. *Nat Rev Dis Primer.* 2017;3(1):1-19. doi:10.1038/nrdp.2017.91
19. Crowcroft NS, Thampi N. The prevention and management of rabies. *BMJ.* 2015;350:g7827. doi:10.1136/bmj.g7827
20. Damodar T, Mani RS, Prathyusha PV. Utility of rabies neutralizing antibody detection in cerebrospinal fluid and serum for ante-mortem diagnosis of human rabies. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019;13(1):e0007128. doi:10.1371/journal.pntd.0007128
21. Zandi M, Zandi S, Mohammadi R, et al. Biosensor as an alternative diagnostic method for rabies virus detection: A literature review. *Biotechnol Appl Biochem.* 2022;69(4):1348-1353. doi:10.1002/bab.2207
22. Silva SR, Katz ISS, Mori E, et al. Biotechnology advances: A perspective on the diagnosis and research of Rabies Virus. *Biologicals.* 2013;41(4):217-223. doi:10.1016/j.biologicals.2013.04.002
23. C.r F, M.j S. New developments in rabies vaccination. 2018;37(2):657. doi:10.20506/rst.37.2.2831
24. Xu C, Lau CL, Clark J, et al. Immunogenicity after pre- and post-exposure rabies vaccination: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Vaccine.* 2021;39(7):1044-1050. doi:10.1016/j.vaccine.2021.01.023
25. Kessels JA, Recuenco S, Navarro-Vela AM, et al. Pre-exposure rabies prophylaxis: a systematic review. *Bull World Health Organ.* 2017;95(3):210-219C. doi:10.2471/BLT.16.173039
26. Arora M, Lakshmi R. Vaccines - safety in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2021;76:23-40. doi:10.1016/j.bpobgyn.2021.02.002
27. Soentjens P, Andries P, Aerssens A, et al. Preexposure Intradermal Rabies Vaccination: A Noninferiority Trial in Healthy Adults on Shortening the Vaccination Schedule From 28 to 7 Days. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2019;68(4):607-614. doi:10.1093/cid/ciy513
28. Shlim DR. Preventing rabies: the new WHO recommendations and their impact on travel medicine practice. *J Travel Med.* 2018;25(1):tay119. doi:10.1093/jtm/tay119
29. Knopf L, Steffen R. Revised recommendations for rabies pre-exposure prophylaxis in travellers: avoid bumpy roads, select the highway! *J Travel Med.* 2019;26(3):taz021. doi:10.1093/jtm/taz021
30. Greene SE, Fritz SA. Infectious Complications of Bite Injuries. *Infect Dis Clin North Am.* 2021;35(1):219-236. doi:10.1016/j.idc.2020.10.005

31. Gautret P, Angelo KM, Asgeirsson H, et al. Rabies post-exposure prophylaxis started during or after travel: A GeoSentinel analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(11):e0006951. doi:10.1371/journal.pntd.0006951
32. Kan VL, Joyce P, Benator D, et al. Risk Assessment for Healthcare Workers After a Sentinel Case of Rabies and Review of the Literature. *Clin Infect Dis*. 2015;60(3):341-348. doi:10.1093/cid/ciu850
33. Du Pont V, Plemper RK, Schnell MJ. Status of antiviral therapeutics against rabies virus and related emerging lyssaviruses. *Curr Opin Virol*. 2019;35:1-13. doi:10.1016/j.coviro.2018.12.009
34. Hemachudha P, Hemachudha T. Rabies: Presentation, case management and therapy. *J Neurol Sci*. 2021;424:117413. doi:10.1016/j.jns.2021.117413
35. *Orientação Nº 003/2013 de 15/03/2013 - Profilaxia Da Raiva Humana*. Direção-Geral da Saúde; 2013. <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0032013-de-15032013-jpg.aspx>
36. *Despacho n.º 1150/2021, de 28 de Janeiro*. Direção-Geral da Saúde; 2021. <https://files.dre.pt/2s/2021/01/019000000/0013700190.pdf>
37. *Norma Nº 007/2017 de 12/06/2017 Atualizada a 24/04/2019 - Procedimento Para Disponibilização Da Reserva Estratégica Nacional de Imunoglobulina Contra a Raiva (REN IgR)*. Direção-Geral da Saúde <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0072017-de-12062017-atualizada-a-24042019-pdf.aspx>
38. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. *Plano de Contingência Da Raiva*. Direção Geral de Alimentação e Veterinária; 2020.
39. Fan L, Zhang L, Li J, Zhu F. Advances in the progress of monoclonal antibodies for rabies. *Hum Vaccines Immunother*. 2022;18(1):2026713. doi:10.1080/21645515.2022.2026713

**INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR**

