

# BMJ Best Practice

## Raiva

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
<b>Prevenção</b>	<b>7</b>
Prevenção primária	7
Prevenção secundária	7
<b>Diagnóstico</b>	<b>8</b>
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	11
Anamnese e exame físico	12
Exames diagnóstico	14
Diagnóstico diferencial	15
Critérios de diagnóstico	18
<b>Tratamento</b>	<b>20</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	20
Visão geral do tratamento	22
Opções de tratamento	23
Novidades	30
<b>Acompanhamento</b>	<b>31</b>
Recomendações	31
Complicações	31
Prognóstico	33
<b>Diretrizes</b>	<b>34</b>
Diretrizes de diagnóstico	34
Diretrizes de tratamento	34
<b>Recursos online</b>	<b>36</b>
<b>Referências</b>	<b>37</b>
<b>Imagens</b>	<b>41</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>45</b>

## Resumo

- ◇ Doença de notificação compulsória em muitos países.
- ◇ Profilaxia pós-exposição com lavagem da ferida, imunização e imunoglobulina antirrábica é altamente eficaz na prevenção da doença quando administrada imediata e adequadamente.
- ◇ Os sintomas se iniciam com uma doença prodrômica inespecífica. Na raiva encefalítica, isso é seguido por alterações comportamentais de início precoce e paralisia de início tardio. Na forma paralítica, as alterações comportamentais estão ausentes.
- ◇ Quase sempre fatal após o início dos sinais clínicos. A doença é rapidamente progressiva, provocando a morte em 2 semanas na maioria dos casos. Foram registrados alguns sobreviventes.

## Definição

Uma encefalomielite viral aguda causada pelo vírus da raiva e outros membros do gênero *Lyssavirus*, que é transmitida por mordidas de animais, principalmente cães em países em desenvolvimento e morcegos em outros países, incluindo os EUA.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estabeleceu um objetivo global de atingir nenhuma morte humana decorrente de raiva transmitida por cães até 2030.[1]

## Epidemiologia

A raiva ocorre em todo o mundo. Está presente em 150 países e territórios, e em todos os continentes, exceto a Antártica. A maior carga de doença está localizada em países em desenvolvimento na Ásia e na África.[5] Ao longo dos anos, o número de casos vem caindo consideravelmente na América Latina e no Caribe.

Em todo o mundo, aproximadamente 59,000 pessoas morrem de raiva todos os anos, muitas delas crianças. Aproximadamente de 1 a 3 casos de raiva são relatados nos EUA anualmente, mas o principal impacto para o sistema de saúde vem das milhares de exposições que requerem avaliação de risco e profilaxia pós-exposição a cada ano.[6] [7] Foram relatados vinte e três casos de raiva humana nos EUA entre 2008 e 2017. A maioria desses casos ocorreu em decorrência do vírus da raiva do morcego, embora também tenham sido relatados casos decorrentes de transplante de órgãos.[7] Trinta e três casos foram relatados em países da América Latina em 2016.[8] As crianças respondem por 30% a 50% dos casos de raiva.[9] Aproximadamente 50% dos casos nos EUA ocorrem entre setembro e novembro.[10] [11] [12]

Todos os mamíferos são suscetíveis à infecção. O principal vetor em países em desenvolvimento é o cão. A eliminação da raiva canina erradicou com sucesso a raiva em alguns países. A raiva canina foi eliminada nos EUA, mas existem outros vetores, incluindo morcegos, guaxinins, gambás, raposas, chacais e mangustos.[13] Atualmente, morcegos são a maior fonte de raiva humana nas Américas. A infecção de gatos, cães e outros animais domésticos ocorre com alguma frequência e aumenta o risco de exposição em humanos.

Na Europa Ocidental, no Brasil e na Coreia do Sul, a raiva também foi mantida na natureza por outros vetores. Muitos reservatórios foram encontrados em carnívoros selvagens, incluindo coiotes, raposa vermelha, do Ártico e cinzenta, chacais, mangustos, guaxinins, gambás e lobos. Os morcegos também emergiram como vetores em alguns países latino-americanos e europeus, partes da África e na Austrália. O principal vetor na Europa Ocidental é a raposa vermelha.

[WHO: rabies epidemiology and burden of disease]

[Fig-1]

## Etiologia

A raiva é causada por vários vírus de ácido ribonucleico (RNA) de sentido negativo do gênero *Lyssavirus*, que pertence à família *Rhabdoviridae*. O gênero é composto de 14 espécies reconhecidas: vírus da raiva, vírus do morcego de Lagos, vírus Mokola, vírus Duvenhage, vírus Aravan, vírus Irkut, vírus Khujand,

lissavírus do morcego europeu tipos 1 e 2, vírus do morcego caucasiano do oeste, lissavírus do morcego australiano tipos 1, vírus do morcego de Shimoni,[14] vírus Ikoma e lissavírus Bokeloh do morcego.[15] [16]

A raiva geralmente é transmitida para humanos a partir da mordida de um animal infectado, incluindo morcegos, raposas, guaxinins, chacais e mangustos. Cães são a fonte mais comum em todo o mundo, enquanto morcegos são a maior fonte nos EUA e nas Américas. Exposições sem mordida também são possíveis e incluem arranhaduras, lambeduras de uma ferida aberta ou membrana mucosa ou exposição a tecido cerebral ou líquido cefalorraquidiano (LCR) infectado.

Foram relatados casos de raiva transmitida por transplante de órgãos.[17] [18] [19] [20]

[Fig-2]

[Fig-3]

## Fisiopatologia

O período de incubação é variável. Geralmente, de 2 semanas a 3 meses, mas podendo ocorrer de 5 dias a 7 anos (muito raro). Mordidas graves e mordidas na cabeça e na face estão associadas a períodos de incubação mais curtos.

O receptor nicotínico da acetilcolina na placa motora terminal media a entrada do vírus nos miócitos em que ocorre a replicação inicial.[21] O vírus entra no sistema nervoso através de terminais sensoriais não mielinizados e de terminais motores e é transportado pelo transporte axonal retrógrado, atravessando novas sinapses aproximadamente a cada 12 horas. Após o vírus entrar no sistema nervoso central, ele ficará isolado do sistema imunológico, e por isso a imunização não será efetiva. Estudos in vitro demonstram evidências de estresse oxidativo causado por disfunção mitocondrial nos neurônios e em outras células do SNC.[22] Os sintomas clínicos começam depois que o vírus infecta a medula espinhal e evoluem rapidamente, à medida que o vírus se dissemina pelo sistema nervoso central (SNC).[23] O vírus da raiva sai do SNC através dos nervos motores, sensoriais e autônomos e se replica localmente nas glândulas salivares e lacrimais para ser transmitido ao próximo hospedeiro.

Muitos aspectos da fisiopatologia da raiva ainda são um mistério. Não está claro como a raiva causa paralisia.[24] As diferenças fisiopatológicas entre as formas encefalítica e paralítica da raiva podem envolver diferenças na resposta inflamatória do hospedeiro.[25] A causa de morte na raiva é desconhecida porque os vírus do tipo selvagem não são citopáticos, apoptóticos ou inflamatórios.

Formas atípicas e menos graves da doença neurológica estão começando a ser relatadas, sugerindo um continuum de gravidade da raiva.[2] [3] [4]

[Fig-4]

## Classificação

### Classificação clínica

Raiva encefalítica (furiosa)

- Um pródromo febril é seguido por alterações comportamentais, incluindo agitação alternando com normalização, insônia e alucinações. Parestesia e paralisia podem ocorrer. Coma e morte se seguem.

### Raiva paralítica

- Um pródromo febril é seguido por progressão rápida a paralisia flácida. Alterações comportamentais ocorrem posteriormente.

## Prevenção primária

A raiva é 100% prevenível por meio de cuidados clínicos imediatos. Cães são a fonte global mais importante de raiva em humanos; portanto, é recomendável vacinar animais de estimação e reduzir a exposição desses animais à vida selvagem. Frequentemente, crianças correm o risco de serem mordidas por cães. Portanto, é importante passar orientações para evitar cães abandonados ou desconhecidos (bem como outros animais selvagens). Animais selvagens também devem ser evitados, principalmente morcegos. O centro de controle de zoonoses deve ser chamado para remover morcegos das casas. Viajantes que visitam áreas enzoóticas devem evitar o contato com todos os animais selvagens ou domésticos, incluindo cães ou gatos abandonados.

### Profilaxia pré-exposição (PPrE)

- A imunização pré-exposição à raiva é reservada para pessoas com aumento do risco de contrair raiva. Entre elas, veterinários e suas equipes, cuidadores de animais, funcionários de laboratórios que estudam a raiva, profissionais especializados em animais selvagens, espeleologistas, excursionistas e profissionais atuando em campos militares ou organizações não governamentais em países com raiva endêmica. Outros candidatos para vacinação pré-exposição são viajantes internacionais (por exemplo, se tiverem probabilidade de entrar em contato com animais em áreas onde a raiva é enzoótica e o acesso a cuidados clínicos pode ser limitado) e crianças que moram ou visitam áreas afetadas pela raiva.[28] [27]
- A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda dois esquemas: uma dose intradérmica (2 locais) administrada nos dias 0 e 7; ou uma dose intramuscular (1 local) administrada nos dias 0 e 7 (músculo deltoide em adultos e área anterolateral da coxa em crianças <2 anos.) Pacientes imunocomprometidos devem ser avaliados em uma base caso a caso e receber uma terceira dose adicional entre os dias 21 e 28.[28] Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) recomendam um esquema intramuscular de 3 doses (dias 0, 7 e 21 ou 28).[27] Os protocolos de imunização variam. Consulte as diretrizes locais para obter informações sobre os esquemas.
- Pessoas que trabalham com o vírus vivo da raiva em laboratórios devem ter uma amostra sérica coletada a cada 6 meses e uma dose de reforço deve ser administrada se o título ficar abaixo de 0.5 UI/mL. Outros profissionais em risco (por exemplo, veterinários, pessoas que cuidam de animais) que trabalham em áreas com raiva endêmica devem ter uma amostra sérica coletada a cada 2 anos e uma dose de reforço deve ser administrada se o título ficar abaixo de 0.5 UI/mL. Não é necessário um reforço da vacinação de rotina para o público geral que mora em áreas de risco após o programa primário.[27]
- A PPrE mostrou-se segura e imunogênica.[29]

### Profilaxia pós-exposição (PPE)

- Consiste em uma vacina antirrábica eficaz e na administração de imunoglobulina antirrábica (se necessária) após a limpeza e desinfecção da ferida. Ela é altamente efetiva e deve ser administrada a todos os pacientes assintomáticos com exposição documentada ou provável, independentemente do tempo decorrido desde a exposição. Os protocolos de PPE variam e são discutidos na seção de tratamento deste tópico.

## Prevenção secundária

A raiva é uma doença de notificação compulsória em muitos países. Os casos devem ser relatados imediatamente às autoridades sanitárias locais. A confirmação laboratorial pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças é exigida para casos de suspeita antemortem e post-mortem nos EUA. Nenhum caso de disseminação de pessoa para pessoa entre funcionários do hospital ou de autópsia foi relatado. No entanto, familiares, profissionais da área de saúde e outros que possam ter sido expostos ao contato direto com a saliva ou fluidos corporais do paciente devem ser avaliados quanto ao risco de raiva para determinar a necessidade de profilaxia pós-exposição para raiva.[27]



## Caso clínico

### Caso clínico #1

Um menino de 11 anos nos EUA é atendido no pronto-socorro com febre, faringite e vômitos. Os únicos contatos com animais conhecidos são os animais de estimação da casa. Não há história de viagem ao exterior, mas o paciente esteve em um acampamento de verão no Alabama 2 meses antes. O paciente nunca foi imunizado contra raiva. Os exames laboratoriais e a radiografia torácica não são dignos de nota, e ele é mandado para casa. Ele volta no mesmo dia com sintomas adicionais de insônia, urgência urinária, parestesias do couro cabeludo e do braço direito, disfagia, desorientação e ataxia. Ele piora rapidamente, com fala indistinta, alucinações e agitação que requerem sedação e intubação. Os testes para vírus do Nilo Ocidental, vírus do herpes simples (HSV) e enterovírus são negativos. O paciente evolui para coma em alguns dias e desenvolve instabilidade autonômica. Ele morre no 14º dia.

### Caso clínico #2

Um homem de 52 anos, recém-chegado da Índia, apresenta 3 dias de inquietação e dor abdominal intermitente. O exame físico somente mostra diaforese e sofrimento leve. Ele é internado por possível obstrução intestinal. Em 12 horas, ele desenvolve arritmia cardíaca, febre e diaforese elevada. Ele não consegue ingerir líquidos. No dia seguinte, ele apresenta um comportamento estranho e dormência nas pernas. Mais tarde, ele desenvolve alucinações, comportamento agressivo, hipersalivação e parada cardíaca. O paciente é ressuscitado e internado na unidade de terapia intensiva (UTI). Ele apresenta taquicardia, rigidez muscular e tremores no corpo. Uma ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica não é digna de nota. Uma história detalhada revelou que o paciente tinha sofrido mordidas de um filhote de cão na Índia na mão e perna direita há 3 meses, e ele nunca tinha sido imunizado contra raiva. A essa altura, há suspeita de raiva. O paciente fica comatoso e morre 2 dias depois de outra parada cardíaca.

### Outras apresentações

A raiva é difícil de ser diagnosticada na ausência de exposição identificável. Clinicamente, a raiva tem 2 formas: encefalítica (furiosa) e paralítica. Ambas apresentam pródromos inespecíficos de febre, calafrios, mal-estar, faringite, vômitos, cefaleia e parestesias. Dor ou parestesia no local da mordida do animal geralmente estão presentes. Na forma encefalítica, o pródromo é seguido por sintomas de estado mental alterado, agitação, hiperatividade, tremores, hipersalivação, midríase, disfagia, hidrofobia e aerofobia. Isso é seguido por paralisia com coma e morte. Na forma paralítica, não há alterações iniciais no estado mental. Fraqueza ascendente ocorre tardiamente no curso da infecção e evolui rapidamente para paralisia flácida, coma e morte. Acredita-se que existam formas mais leves da raiva.[2] [3] [4] Com melhor acesso a diagnósticos pre-morte, raros casos frustrados, formas menos graves e recuperações espontâneas foram identificados.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

Deve-se suspeitar de raiva em qualquer paciente com encefalite ou mielite inexplicadas e história de exposição a animais. É uma causa rara de encefalite em países industrializados, portanto, causas mais



comuns devem ser simultaneamente consideradas e excluídas. Os sintomas da raiva evoluem rapidamente, em um período de dias. Se não houver progressão rápida, a infecção por raiva será menos provável.[10] [30] [31]

A raiva é uma doença de notificação compulsória em muitos países. Os casos devem ser relatados imediatamente às autoridades sanitárias locais.

## História

É importante estabelecer se o paciente teve exposição documentada ou provável a um vetor conhecido. Os vetores conhecidos incluem cães, morcegos, guaxinins, gambás, raposas, chacais e mangustos. A maioria dos pacientes nos EUA contrai raiva de morcegos.[13] Pode haver história de mordida de morcego ou contato com uma mordida. Alguns pacientes podem relatar que encontraram um morcego em casa. No entanto, em muitos casos, não há história de contato com morcegos ou qualquer outro vetor, então, a ausência de história de exposição a animais não pode ser usada para excluir raiva.

Cães são os principais vetores na maioria dos países em desenvolvimento com raiva endêmica. A raposa vermelha é o principal vetor na Europa Ocidental. Vetores de outros países incluem coiotes, raposa vermelha, do Ártico e cinzenta, chacais, mangustos, guaxinins, gambás e lobos. Informações detalhadas sobre os vetores em países com raiva endêmica estão disponíveis na Organização Mundial da Saúde (OMS). [WHO: rabies epidemiology and burden of disease] No Reino Unido, a Public Health England (PHE) também publicou informações. [NaTHNaC/Travel Health Pro: rabies factsheet]

Crianças correm maior risco de infecção por causa da sua altura, desenvolvimento das suas capacidades e proximidade a cães na rua. Pessoas com maior risco de exposição ocupacional ou recreacional à raiva incluem equipe veterinária, resgatadores de animais, equipe especializada em vida selvagem, funcionários de laboratórios de raiva, espeleologistas, trilheiros e pessoal militar de linha da frente ou de organizações não governamentais em países com raiva endêmica.[27]

Clinicamente, a raiva tem 2 formas: encefalítica (furiosa) e paralítica. Ambas apresentam pródromos inespecíficos de febre, calafrios, mal-estar, faringite, vômitos, cefaleia e parestesias. Dor ou parestesias no local da mordida do animal geralmente estão presentes em ambas as formas. Prurido é outra característica comumente apresentada.

Na forma encefalítica, o pródromo é seguido por sintomas de estado mental alterado, agitação, hiperatividade, tremores, hipersalivação, midríase, disfagia, hidrofobia com espasmos hidrofóbicos e aerofobia. O paciente geralmente mantém o estado de alerta e a capacidade cognitiva a intervalos. Os espasmos hidrofóbicos podem progredir até causar convulsões. Os sintomas encefalíticos são seguidos por paralisia. Com o estabelecimento da paralisia, os pacientes podem apresentar comprometimento dos esfíncteres vesical ou intestinal, causando incontinência fecal ou urinária. Coma e morte se seguem rapidamente.

Na forma paralítica, não há alterações iniciais no estado mental. Fraqueza ascendente evolui rapidamente para paralisia flácida, coma e morte.

Acredita-se que existam formas mais leves da raiva.[2] [3] [4]

## Exame físico

A febre é um dos principais sinais de raiva, e o diagnóstico de raiva é pouco provável se o paciente não estiver pelo menos com febre intermitente. Hidrofobia e aerofobia são os sinais mais específicos. Ocorrem espasmos laríngeos ou diafragmáticos graves e uma sensação de sufocamento.

Em países com raiva endêmica, oferecer um copo de água para induzir hidrofobia e abanar ar no rosto (ou colocar uma cânula nasal) para induzir aerofobia são manobras comuns. O paciente pode apresentar sinais de instabilidade autonômica, incluindo hipertensão, hipersalivação profusa, taquicardia acentuada, priapismo e hipertermia. Sinais de paralisia aparecem posteriormente na evolução da doença. Dormência e fraqueza tipicamente afetam o lado do corpo onde ocorreu a mordida. O exame neurológico cuidadoso exclui paresia associada a transtornos de conversão.[31] [32]

## Investigações para diagnosticar raiva

O diagnóstico baseia-se na detecção de antígenos virais, detecção de anticorpos virais, detecção de ácido ribonucleico (RNA) viral ou isolamento viral.[33] O estabelecimento do diagnóstico geralmente exige o teste simultâneo de saliva, de uma biópsia da pele, do líquido cefalorraquidiano (LCR) e do soro. A detecção do vírus é mais provável no início da evolução clínica.

- A saliva é testada usando reação em cadeia da polimerase para o ácido ribonucleico (RNA) do vírus da raiva. A maioria dos pacientes com raiva apresenta um resultado positivo com exames repetidos, já que o teste de reação em cadeia da polimerase é muito sensível. A cultura viral pode ser usada para isolar o vírus se os resultados de outros testes não forem conclusivos. Um resultado negativo isolado na saliva não exclui raiva. Um resultado positivo também é indicativo de infectividade do paciente e da necessidade de isolamento do paciente e de medidas de prevenção para os profissionais de saúde.
- Uma biópsia de pele de 5 a 6 mm é retirada da região posterior do pescoço na linha do couro cabeludo. A raiva pode ser detectada por anticorpos fluorescentes diretos contra antígenos da raiva ou reação em cadeia da polimerase do RNA do vírus da raiva. O teste de reação em cadeia da polimerase é muito sensível.
- O LCR é examinado microscopicamente e testado quanto a marcadores bioquímicos e presença de anticorpos para raiva. Uma pleocitose linfocítica é detectável em 60% dos pacientes na primeira semana e em 85% dos pacientes na segunda semana. Os níveis de proteínas no LCR podem estar discretamente elevados ( $>0.5$  g/dL [ $>50$  mg/dL]), com concentração de glicose de baixa a normal. O ácido quinolínico no LCR é elevado inicialmente, e o lactato aumenta progressivamente com o passar dos dias. A raiva pode ser detectada no LCR pela detecção de anticorpos neutralizantes.
- O soro e o líquido cefalorraquidiano (LCR) são testados quanto à presença de anticorpos neutralizantes, mas raramente têm valor diagnóstico. Os anticorpos podem não ser detectados nos estágios iniciais da doença, mas testes seriados demonstram aumento nos níveis de anticorpos por volta do dia 14 da hospitalização. Um resultado positivo no soro indica infecção somente em pacientes que não foram imunizados; um resultado positivo no LCR sempre é um diagnóstico.

Um resultado negativo em 1 amostra isolada não exclui raiva. Os resultados na saliva, biópsia da pele, LCR e soro (em pacientes não imunizados) devem ser todos negativos. Se os resultados forem negativos e a suspeita clínica for alta, os exames deverão ser repetidos.[30] [31] [34]

## Investigações para excluir outras causas

O LCR também deve ser testado para se excluir outras causas tratáveis de encefalite. O LCR geralmente é enviado para ser testado quanto à presença de vírus do herpes simples (HSV; usando reação em cadeia da polimerase), enterovírus (usando reação em cadeia da polimerase) e vírus do Nilo Ocidental (detecção de anticorpos). Testes sorológicos para arbovírus, Bartonella e infecção por rickettsias também devem ser considerados. O teste para anticorpos para os receptores de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA) no LCR é necessário para excluir essa mimetização comum de raiva.[35]

Uma ressonância nuclear magnética (RNM) da cabeça pode ser realizada para excluir outras causas de sintomas neurológicos e geralmente é normal na primeira semana da raiva.[34]

## Fatores de risco

### Fortes

#### arranhadura ou mordida recente de um vetor conhecido

- O principal vetor em países em desenvolvimento é o cão.
- Nos EUA, os vetores incluem morcegos, guaxinins, gambás, raposas e mangustos.[13] Os morcegos são a maior fonte de infecção nos EUA e nas Américas. Mais de 95% dos casos domésticos adquiridos nos EUA são causados por vírus de morcego. Somente 55% dos pacientes com infecção por vírus da raiva de morcego relatam uma mordida prévia de morcego ou outro contato físico com um morcego.[10] Aproximadamente 10% dos pacientes com infecção por raiva de morcego e sem história conhecida de contato com morcegos têm uma história recente de encontrar morcegos em casa.[12] [26]
- Na Europa Ocidental, no Brasil e na Coreia do Sul, a raiva também foi mantida na natureza por outros vetores. Muitos reservatórios foram encontrados em carnívoros selvagens, incluindo coiotes, raposa vermelha, do Ártico e cinzenta, chacais, mangustos, guaxinins, gambás e lobos. Os morcegos também emergiram como vetores em alguns países latino-americanos e europeus, partes da África e Austrália. O principal vetor na Europa Ocidental é a raposa vermelha.

#### visita/residência em países com raiva endêmica

- Aproximadamente 30% dos casos nos EUA são adquiridos no exterior. Quase todos os casos importados estão associados a mordidas de cães.[10] [11]
- Informações sobre países com raiva endêmica estão disponíveis na OMS: [\[WHO: rabies epidemiology and burden of disease\]](#)

#### exposição ocupacional ou recreacional

- Pessoas com maior risco de exposição ocupacional e recreacional à raiva incluem equipe veterinária, resgatadores de animais, equipe especializada em vida selvagem, funcionários de laboratórios de raiva, espeleologistas, trilheiros e pessoal militar de linha da frente ou de organizações não governamentais em países com raiva endêmica.[27]

### Fracos

**idade <15 anos**

- Um número desproporcional de mordidas de cães e de 30% a 50% de casos de raiva ocorrem em crianças.[9] Crianças também têm menor probabilidade de relatar contato com um morcego ou outro animal selvagem.

## Anamnese e exame físico

### Principais fatores de diagnóstico

#### presença de fatores de risco (comum)

- Fatores de risco incluem uma arranhadura ou mordida recente de um vetor conhecido em um país com raiva endêmica, contato recente com um morcego e exposição ocupacional ou recreacional.

#### hidrofobia (comum)

- Um sinal clássico de raiva que aparece dentro de poucos dias do início da doença e é identificado em cerca de um terço dos casos.
- Tentar beber ou receber algum líquido para beber produz espasmos laríngeos ou diafragmáticos graves e uma sensação de sufocamento.
- Pode ser induzida quando o paciente recebe um copo de água.
- Um dos sinais mais específicos da doença.[10]

#### aerofobia (comum)

- Um sinal clássico de raiva que aparece em poucos dias após o início da doença.
- O ar soprado no rosto produz espasmos laríngeos ou diafragmáticos graves e uma sensação de sufocamento.
- Pode ser induzida ao abanar o rosto ou pela colocação de uma cânula nasal.
- Um dos sinais mais específicos da doença.[10]

#### dormência, dor e parestesia dos membros (comum)

- Ocorre na lateral do corpo onde ocorreu exposição à mordida.[31] [32]

#### prurido (comum)

- Uma manifestação comum.[10] [31] [32]

#### disfagia (comum)

- Ocorre em 41% dos casos.[10]

#### febre (comum)

- Sempre presente na infecção por raiva e aparece como parte do pródromo.
- O diagnóstico de raiva é pouco provável, a menos que o paciente esteja pelo menos com febre intermitente.

#### alteração no comportamento (comum)

- Frequentemente é o primeiro sinal observado pela família.
- Raros na forma paralítica.

#### agitação e confusão (comum)

- Geralmente com relapso/remissão em horas.[10]
- Raros na forma paralítica.

### **alucinação (comum)**

- Frequentemente observada em pacientes com a forma encefalítica.[36]

### **sinais de instabilidade autonômica (comum)**

- Consistem em hipertensão, hipertermia, hipersalivação profusa, taquicardia, priapismo e hiperventilação. Geralmente observados após a primeira semana da doença.[10] [30] [32]
- Raros na forma paralítica.

### **rápida evolução dos sintomas (comum)**

- A raiva evolui rapidamente em um período de dias.[31] Se não houver progressão, a infecção por raiva será menos provável.

### **fraqueza e paralisia (comum)**

- Presente em aproximadamente 16% dos casos.[10]
- A principal característica da forma paralítica.

## **Outros fatores de diagnóstico**

### **incontinência urinária ou fecal (comum)**

- Decorrente do comprometimento dos esfíncteres vesical ou intestinal.[24] [32]

### **coma (comum)**

- Observado em 1 semana após o início dos sintomas.[36]

### **dor abdominal (incomum)**

- Relatada em 20% dos casos diagnosticados antemortem. Pode ser confundida com abdome agudo.[31]

### **insônia (incomum)**

- Sintoma inespecífico.

### **convulsões (incomum)**

- Podem ser observadas no estágio pré-terminal.[32]

### **fala indistinta ou gagueira (incomum)**

- Decorrente de deficits neurológicos.

### **ataxia (incomum)**

- Pode vir acompanhada de outros deficits motores em casos atípicos.[32]

# Exames diagnóstico

## Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>reação em cadeia da polimerase e cultura viral da saliva</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A reação em cadeia da polimerase detecta o RNA do vírus da raiva.</li> <li>A detecção do vírus é mais provável no início da evolução clínica. A maioria dos pacientes com raiva apresenta um resultado positivo com exames repetidos, já que o teste de reação em cadeia da polimerase é muito sensível.</li> <li>Saliva, líquido cefalorraquidiano (LCR), pele e soro devem ser testados simultaneamente para um diagnóstico preciso. Um resultado negativo isolado na saliva não exclui raiva. Os resultados na saliva, biópsia da pele, LCR e soro (em pacientes não imunizados) devem ser todos negativos.</li> <li>Uma reação em cadeia da polimerase ou cultura da saliva positiva também é indicativo de infectividade do paciente e da necessidade de isolamento do paciente e de medidas de prevenção para os profissionais de saúde.</li> <li>Se o paciente sobreviver tempo bastante, esse teste torna-se negativo, indicando que o paciente não está mais infeccioso.</li> </ul>	<b>detecção do ácido ribonucleico (RNA) do vírus da raiva; isolamento do vírus da raiva</b>
<b>biópsia da pele (pescoço) com teste de anticorpo fluorescente direto (AFD) e reação em cadeia da polimerase</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Um corte de diâmetro de 5 a 6 mm é retirado da região posterior do pescoço na linha do couro cabeludo. Uma amostra adequada contém 10 folículos pilosos no mínimo e é profunda o bastante para incluir nervos cutâneos encontrados na base dos folículos pilosos.</li> <li>O teste de AFD detecta antígenos da raiva na amostra.</li> <li>A reação em cadeia da polimerase detecta o RNA do vírus da raiva.</li> <li>A detecção do vírus é mais provável no início da evolução clínica.</li> <li>Um resultado negativo isolado na biópsia da pele não exclui raiva. Os resultados na saliva, biópsia da pele, LCR e soro (em pacientes não imunizados) devem ser todos negativos.</li> </ul>	<b>detecção do antígeno do vírus da raiva por AFD; detecção do RNA do vírus da raiva</b>
<b>citologia do líquido cefalorraquidiano (LCR)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Detectável em 60% dos pacientes na primeira semana e em 85% dos pacientes na segunda semana.</li> </ul>	<b>pleocitose linfocítica leve</b>
<b>bioquímica do LCR</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Os níveis de proteínas no LCR podem estar discretamente elevados (&gt;0.5 g/dL [&gt;50 mg/dL]), com concentração de glicose de baixa a normal. O ácido quinolínico no LCR é elevado inicialmente, e o lactato aumenta progressivamente com o passar dos dias.</li> </ul>	<b>proteínas elevadas; glicose baixa ou normal; ácido quinolínico alto; lactato alto</b>
<b>anticorpos neutralizantes da raiva no LCR</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Indica infecção por raiva.</li> <li>Um resultado negativo isolado no LCR não exclui raiva. Os resultados na saliva, biópsia da pele, LCR e soro (em pacientes não imunizados) devem ser todos negativos.</li> </ul>	<b>positiva</b>

Exame	Resultado
<b>imunoglobulina M (IgM) ou G (IgG) sérica da raiva</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Os anticorpos podem não ser detectados nos estágios iniciais da doença; testes seriados demonstram aumento nos níveis de anticorpos por volta do dia 14 da hospitalização. Pacientes previamente imunizados apresentarão anticorpos contra a raiva, e esse teste não poderá ser usado para detectar infecção nesses pacientes.</li> <li>Um resultado negativo isolado no soro não exclui raiva. Os resultados na saliva, biópsia da pele, LCR e soro (em pacientes não imunizados) devem ser todos negativos.</li> </ul>	<b>positiva</b>
<b>reação em cadeia da polimerase para herpes simples no LCR</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Usada para excluir encefalite devida ao vírus do herpes.</li> </ul>	<b>negativo</b>
<b>reação em cadeia da polimerase para enterovírus no LCR</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Usada para excluir meningoencefalite por enterovírus.</li> </ul>	<b>negativo</b>
<b>imunoglobulina M (IgM) do vírus do Nilo Ocidental no líquido cefalorraquidiano (LCR)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Usada para excluir encefalite pelo vírus do Nilo Ocidental.</li> </ul>	<b>negativo</b>
<b>anticorpos séricos para receptor de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Usados para excluir causa comum de encefalite límbica.</li> </ul>	<b>negativo</b>

### Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>anticorpos séricos para arbovírus</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Usados para excluir encefalite por arbovírus.</li> </ul>	<b>negativo</b>
<b>anticorpos séricos para Bartonella</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Usados para excluir infecção por Bartonella.</li> </ul>	<b>negativo</b>
<b>anticorpos séricos para Rickettsia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Usados para excluir infecções por rickettsias.</li> </ul>	<b>negativo</b>
<b>ressonância nuclear magnética (RNM) do crânio</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Usada para excluir encefalite aguda disseminada.</li> </ul>	<b>normal na primeira semana da infecção</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Infecção pelo vírus do herpes simples</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Não mostra o padrão de recidiva/remissão da lucidez mental observado na raiva.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O vírus do herpes simples (HSV) é detectado por reação em cadeia de polimerase no líquido cefalorraquidiano (LCR) com &gt;95% de sensibilidade.</li> </ul>



Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Meningoencefalite por enterovírus</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode apresentar disautonomia semelhante profunda com cardiomiopatia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Os enterovírus são detectados por reação em cadeia da polimerase no LCR com &gt;95% sensibilidade.</li> </ul>
<b>Encefalite do vírus do Nilo Ocidental</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• História de picada de mosquito.</li> <li>• Geralmente, mostra mais achados parkinsonianos ou rigidez corporal geral que a raiva.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Imunoglobulina M (IgM) específica para o vírus do Nilo Ocidental no LCR é diagnóstico.</li> </ul>
<b>Outras encefalites por arbovírus</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• História de picada de mosquito.</li> <li>• Geralmente, apresenta mais achados parkinsonianos ou rigidez corporal geral que a raiva.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticorpos antiarbovírus séricos são positivos.</li> </ul>
<b>Febre maculosa das Montanhas Rochosas e encefalite por rickettsias</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estão presentes rash petequial ou escaras.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contagem de leucócitos geralmente baixa.</li> <li>• Febre maculosa das Montanhas Rochosas e outras sorologias para rickettsias são diagnósticas.</li> </ul>
<b>Encefalite japonesa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sintomas parkinsonianos são comuns.</li> <li>• Pacientes desenvolvem hiper-reflexia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presença de ácido ribonucleico (RNA) do vírus da encefalite japonesa nos tecidos, sangue ou LCR é diagnóstica.</li> <li>• Anticorpos para o vírus da encefalite japonesa podem ser detectados no LCR ou soro.</li> </ul>
<b>Síndrome de Guillain-Barré</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paralisia flácida aguda é semelhante à paralisia observada na raiva, especialmente, raiva parálítica.</li> <li>• O comprometimento dos esfíncteres é raro.</li> <li>• Não há febre.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O LCR mostra proteínas elevadas com celularidade normal (dissociação albuminocitológica).</li> <li>• Estudos da condução nervosa mostram um retardo nas velocidades de condução nervosa.</li> </ul>
<b>Encefalite límbica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• As características são bem semelhantes à raiva. Convulsões são comuns com encefalite límbica com anticorpos para receptor de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticorpos séricos ou do líquido cefalorraquidiano (LCR) para receptor de glutamato NMDA podem ser positivos. Pode ser necessário repetir o exame.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Encefalite disseminada aguda</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aerofobia e hidrofobia estão presentes, mas outras características clínicas são semelhantes à raiva.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica mostra lesões na substância branca.</li> </ul>
<b>Tétano</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aerofobia, hidrofobia e alterações no estado mental estão ausentes.</li> <li>O principal sinal é o trismo (que resulta em uma careta descrita como "risus sardonicus" ou riso sardônico) associado à rigidez muscular, espasmos, dificuldade respiratória, disfagia ou disfunção autonômica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Detecção da toxina do tétano no plasma ou na cultura clostrídica do swab da ferida.</li> <li>O LCR é normal.</li> </ul>
<b>Encefalite por Bartonella</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Associada à linfadenite.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>As sorologias para Bartonella são diagnósticas.</li> </ul>
<b>Delirium tremens</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>História de uso crônico de álcool e redução ou suspensão de bebidas antes da apresentação.</li> <li>Doença prodrômica é ausente.</li> <li>Febre é rara.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O diagnóstico é clínico.</li> </ul>
<b>Overdose de cocaína</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>História de uso de cocaína.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A cocaína pode ser detectada na urina, no sangue ou no conteúdo gástrico. A meia-vida no sangue é curta.</li> </ul>
<b>Overdose de anfetaminas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>História de abuso de anfetaminas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A urina é positiva para anfetaminas.</li> </ul>
<b>Psicose aguda</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os principais sintomas são alucinações, delírio e transtorno do pensamento, possivelmente, acompanhados por agitação. O pródromo e as manifestações físicas da raiva estão ausentes.</li> <li>Outras características clínicas dependem da causa.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Não há exames de diferenciação.</li> </ul>

# Critérios de diagnóstico

## Organização Mundial da Saúde: definição de caso[33]

Descrição clínica:

- Síndrome neurológica aguda (ou seja, encefalite) dominada por formas de hiperatividade (raiva furiosa) ou síndromes paralíticas (raiva paralítica) com evolução para coma e óbito, em geral por insuficiência cardíaca ou respiratória, tipicamente em até 7–10 dias após os primeiros sinais se não houver a instituição de cuidados intensivos. Pode incluir qualquer um dos seguintes sinais:
  - aerofobia
  - Hidrofobia
  - Parestesia ou dor localizada
  - fraqueza localizada
  - Náuseas ou vômitos.

Critérios laboratoriais para o diagnóstico:

- Deve-se usar um ou mais dos seguintes critérios laboratoriais para confirmar um caso clínico:
  - Presença de antígenos virais em amostras (por exemplo, tecido cerebral, pele);
  - Isolamento do vírus de amostras em cultura celular ou em animais de laboratório;
  - Presença de anticorpos virais específicos no líquido cefalorraquidiano (LCR) ou soro de uma pessoa não vacinada; e/ou
  - Presença de ácidos nucleicos virais em amostras (por exemplo, tecido cerebral, pele, saliva e urina concentrada).

Classificação de casos:

- Suspeito: um caso compatível com a definição de caso clínico
- Provável: um caso suspeito associado a uma história confiável de contato com um animal raivoso suspeito, provável ou confirmado
- Confirmado: um caso suspeito ou provável que é confirmado em laboratório.

## Centros de Controle e Prevenção de Doenças: definição de caso de 2011[37]

Descrição clínica:

- Encefalomielite aguda que quase sempre evolui para coma ou óbito dentro de 10 dias após o primeiro sintoma.

Critérios laboratoriais para o diagnóstico:

- Detecção de antígenos de Lyssavirus em uma amostra clínica (preferencialmente o crânio ou os nervos adjacentes aos folículos pilosos na nuca) pelo teste de anticorpo fluorescente direto; OU
- Isolamento (em cultura celular ou em um animal de laboratório) de um Lyssavirus a partir da saliva ou de tecido do sistema nervoso central; OU
- Identificação de anticorpos específicos para Lyssavirus (ou seja, pelo teste de anticorpo fluorescente indireto [AIF] ou neutralização total do vírus da raiva em diluição de 1:5) no líquido cefalorraquidiano (LCR); OU
- Identificação de anticorpos específicos para Lyssavirus (ou seja, pelo teste de anticorpo fluorescente indireto ou neutralização total do vírus da raiva em diluição de 1:5) no soro de uma pessoa não vacinada; OU
- Detecção de ácido ribonucleico (RNA) viral de Lyssavirus (usando reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa) na saliva, LCR ou tecido.

#### Classificação de casos:

- Caso confirmado: um caso clinicamente compatível com confirmação laboratorial por meio de exames em um laboratório estadual ou federal de saúde pública.

## Abordagem passo a passo do tratamento

A situação clínica mais comum é um paciente assintomático com possível exposição à raiva. O tipo de profilaxia pós-exposição (PPE) necessário depende do tipo de exposição e do estado de imunização do paciente. Deve-se iniciar a PPE imediatamente se houver suspeita de raiva; o diagnóstico laboratorial não é necessário. Raiva sintomática é rara e quase sempre fatal. O tratamento é paliativo ou de suporte. Pode-se considerar protocolos de manejo agressivo em circunstâncias excepcionais; no entanto, eles não resultam confiavelmente em sobrevida sem sequelas graves.[33] Não existem agentes antivirais efetivos.

### Manejo da exposição à raiva

A PPE consiste em uma vacina antirrábica efetiva e na administração de imunoglobulina antirrábica (se necessário) após a limpeza e desinfecção da ferida. A PPE é altamente efetiva e deve ser administrada a todos os pacientes assintomáticos com exposição documentada ou provável, independentemente do tempo decorrido desde a exposição. No entanto, a PPE não deve ser administrada em pacientes sintomáticos.[27] [38]

Nos EUA, o Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) define as exposições como mordida ou não mordida.[38]

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define 3 categorias de exposição:[28]

- Categoria I: tocar ou alimentar animais ou lambeduras na pele intacta (sem risco de infecção se a história for confiável).
- Categoria II: mordeduras da pele descoberta ou arranhaduras ou abrasões menores sem sangramento (baixo risco de infecção).
- Categoria III: mordidas ou arranhaduras transdérmicas únicas ou múltiplas, lambeduras na pele lesionada, contaminação da membrana mucosa com saliva decorrente de lambeduras ou exposição a mordidas ou arranhaduras de morcegos (alto risco de infecção).

O protocolo de PPE depende se o paciente foi previamente imunizado contra a raiva. A imunização pré-exposição à raiva é reservada para pessoas com aumento do risco de contrair raiva. Entre elas, veterinários e suas equipes, cuidadores de animais, funcionários de laboratórios que estudam a raiva, profissionais especializados em animais selvagens, espeleologistas, excursionistas e profissionais atuando em campos militares ou organizações não governamentais em países com raiva endêmica. Outros candidatos para vacinação pré-exposição são viajantes internacionais (por exemplo, se tiverem probabilidade de entrar em contato com animais em áreas onde a raiva é enzoótica e o acesso a cuidados clínicos pode ser limitado) e crianças que moram ou visitam áreas afetadas pela raiva.[28] [27]

Se um paciente não imunizado sofreu uma exposição por mordida ou por outro meio, conforme definido pelos critérios do ACIP, ou uma exposição de categoria II ou III, conforme definido pelos critérios da OMS, a PPE é necessária e consiste nas seguintes etapas:[28] [27] [38]

- A ferida não fechada é limpa e lavada imediatamente com água e sabão (ou somente água) por 15 minutos e desinfetada com detergente, iodo ou etanol.
- Para exposições a mordida ou outro meio (critérios do ACIP), ou de categoria III grave (critérios da OMS), a imunoglobulina humana antirrábica (hRIG) é infiltrada nas feridas sem fechamento primário (suturas frouxas devem ser realizadas, se necessárias, somente após a infiltração). Ela deve ser administrada uma vez o quanto antes após a iniciação da PPE, e não após o dia 7 depois

da primeira dose da vacina. A dose completa deve ser administrada na ferida e na área adjacente, se for anatomicamente viável. Se isso não for possível, o ACIP recomenda que qualquer hRIG restante deve ser administrada por via intramuscular, embora isso não seja mais recomendado pelas diretrizes da OMS. O local usado para administrar a hRIG intramuscular deve ser afastado da ferida e do local usado para administrar a vacina. A dose total não deve ser excedida. Se a dose calculada for insuficiente para se infiltrar em todas as feridas, deverá ser usado soro fisiológico esterilizado para diluir a hRIG e permitir a infiltração completa. A hRIG pode não estar disponível em países em desenvolvimento, e a imunoglobulina antirrábica equina (ERIG) poderá ser usada nesses lugares; ambas mostraram desfechos clínicos semelhantes na prevenção da raiva. A ERIG tem valor mais acessível que a hRIG e agora pode ser administrada sem teste cutâneo inicial. Em áreas em que a imunoglobulina antirrábica (RIG) é restrita, deve-se priorizar a alocação para pacientes com exposições de alto risco (por exemplo, várias mordidas e feridas profundas).

- Para exposições a mordida ou outro meio (critérios do ACIP), ou de categoria II e III (critérios da OMS), uma vacina antirrábica deve ser administrada:
  - O ACIP recomenda que a vacina seja administrada por via intramuscular e é importante que seja administrada no local correto. Em adultos, na área deltoide. Em crianças, o aspecto anterolateral da coxa é aceitável. A área glútea nunca deve ser usada. A primeira dose é administrada assim que possível após a exposição. Doses adicionais são administradas 3, 7 e 14 dias após a dose inicial (é recomendável uma dose adicional no 28º dia se o paciente estiver imunocomprometido).
  - A OMS recomenda um esquema intradérmico (3 doses) ou intramuscular (4 doses ou dose 2-1-1). O esquema intradérmico é a opção de primeira escolha, pois oferece o melhor benefício em termos de custo, dose e tempo. A Public Health England ainda recomenda um esquema intramuscular de 5 doses no Reino Unido.[\[39\]](#)

Se um paciente vacinado contra raiva for mordido ou exposição por outro meio (critérios dos EUA) ou apresentar uma exposição de categoria II ou III (critérios da OMS), a PPE será necessária, mas o protocolo será modificado. A imunoglobulina antirrábica não é recomendada. A ferida é limpa e um esquema intradérmico ou intramuscular de 2 doses é administrado, consistindo em uma dose imediata e uma segunda dose 3 dias depois. A OMS também recomenda um esquema intradérmico (4 locais) de 1 dose. Se ocorrer repetição da exposição dentro de 3 meses após a PPE, não é necessária PPE adicional.[\[28\]](#) [\[27\]](#) [\[38\]](#)

A PPE não terá nenhuma contraindicação se a imunoglobulina antirrábica purificada e vacina forem usadas. É recomendável em crianças e gestantes.

Outros tratamentos podem incluir antibióticos e profilaxia de tétano, dependendo da apresentação.

## Manejo da raiva sintomática

O paciente deve ser isolado e deve-se tomar as precauções padrão para pacientes infectados. A imunização contra raiva ou imunoglobulina antirrábica são contraindicadas durante a doença ativa, uma vez que não apresentam benefícios e podem ser nocivas. Sobreviventes ocasionais da raiva são observados, mas não há terapia medicamentosa curativa reconhecida. Muitos especialistas recomendam palição. Como os espasmos na raiva (hidrofobia e aerofobia) são guiados por estímulo, as terapias padrão seguem a do tétano, que envolve seclusão, escurecimento do quarto e contenção. O único estudo de palição na raiva recomenda haloperidol.[\[40\]](#) [\[41\]](#) Outros agentes que podem ser usados para

aliviar os sintomas incluem analgésicos opioides, anticonvulsivantes (para convulsões) e bloqueadores neuromusculares.<sup>[42]</sup>

## Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. ( ver [Aviso legal](#) )

Inicial		( resumo )
assintomático com exposição recente ao vetor		
■ não imunizado: sem exposição a mordida e sem risco de infecção	1a	tranquilização
■ não imunizado: exposição não causada por mordida e com baixo risco de infecção	1a	limpeza da ferida
	mais	protocolo de imunização de doses múltiplas
	adjunto	imunoglobulina antirrábica
■ não imunizado: exposição por mordidas, lambeduras na pele lesionada ou membranas mucosas ou exposição a mordidas ou arranhaduras de morcegos	1a	limpeza da ferida
	mais	protocolo de imunização de doses múltiplas
	mais	imunoglobulina antirrábica
■ imunizado: qualquer exposição com risco de infecção	1a	limpeza da ferida
	mais	protocolo de imunização de doses múltiplas
Agudo		( resumo )
raiva sintomática		
	1a	cuidados paliativos



# Opções de tratamento

## Inicial

assintomático com exposição recente ao vetor

■ não imunizado: sem exposição a mordida e sem risco de infecção

1a **tranquilização**

» Não há risco de infecção se a exposição envolve tocar ou alimentar animais ou lambeduras na pele intacta. Se a história for confiável, nenhum tratamento será necessário.

■ não imunizado: exposição não causada por mordida e com baixo risco de infecção

1a **limpeza da ferida**

» Mordeduras da pele descoberta ou arranhaduras ou lesões menores sem sangramento apresentam baixo risco de infecção, sendo necessária a profilaxia pós-exposição.

» A ferida deve ser limpa e lavada imediatamente com água e sabão (ou somente água) por 15 minutos e desinfetada imediatamente com detergente, iodo ou etanol.

**mais protocolo de imunização de doses múltiplas**

### Opções primárias

#### Protocolos da OMS

» **vacina antirrábica**: 0.1 mL por via intradérmica (dividido entre 2 locais) nos dias 0, 3 e 7; 1 dose por via intramuscular (1 local) nos dias 0, 3, 7 e entre os dias 14-28; 2 doses por via intramuscular (2 locais) no dia 0, seguidas por uma dose adicional (1 local) nos dias 7 e 21

**OU**

#### Protocolo do ACIP

» **vacina antirrábica**: 1 mL por via intramuscular nos dias 0, 3, 7 e 14 (e 28 em pacientes imunocomprometidos)

» A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda um esquema intradérmico (3 doses) ou intramuscular (4 doses ou dose 2-1-1). O esquema intradérmico é a opção de primeira escolha, pois oferece o melhor benefício em termos de custo, dose e tempo.[28] A Public Health England ainda recomenda um esquema intramuscular de 5 doses (nos dias 0, 3, 7, 14 e 28-30) no Reino Unido.[39]

## Inicial

» O protocolo dos EUA (recomendado pelo Advisory Committee on Immunization Practices [ACIP]) envolve injeção por via intramuscular na área deltoide (em adultos) ou no aspecto anterolateral da coxa (em crianças). A primeira dose é administrada assim que possível após a exposição (dia 0).<sup>[38]</sup> Doses adicionais são administradas 3, 7 e 14 dias após a dose inicial (é recomendável uma dose adicional no 28º dia se o paciente estiver imunocomprometido).<sup>[27]</sup> Existem 2 vacinas disponíveis nos EUA: vacina de célula diploide humana e a vacina purificada de células embrionárias de galinha. A vacina da linhagem celular vero purificada e a vacina purificada de células embrionárias de pato são outras vacinas disponíveis internacionalmente e pré-qualificadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

» Os protocolos de imunização variam. Consulte as diretrizes locais para obter informações sobre os esquemas.

**adjunto imunoglobulina antirrábica****Opções primárias**

» **imunoglobulina antirrábica (humana):**  
20 unidades/kg (máximo) em dose única infiltrada na ferida e no tecido adjacente  
A dose de ERIG consiste em 40 unidades/kg (máximo) em dose única.

» A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda o uso nesses tipos de exposições se o paciente estiver imunossuprimido. Pacientes com imunodeficiência devem ser avaliados em uma base caso a caso.<sup>[28]</sup> A ACIP recomenda o uso em todos os pacientes com exposições por outros meios que não mordida.<sup>[38]</sup>

» A imunoglobulina antirrábica humana (hRIG) é infiltrada na(s) ferida(s) sem fechamento primário. A dose completa deve ser administrada na(s) ferida(s) e na área adjacente, se for anatomicamente viável (suturas frouxas devem ser realizadas, se necessárias, somente após a infiltração).

» Se isso não for possível, diretrizes dos EUA recomendam que qualquer hRIG restante deve ser administrada por via intramuscular,<sup>[27]</sup> embora isso não seja mais recomendado pelas diretrizes da OMS.<sup>[28]</sup> O local usado para administrar a hRIG intramuscular deve ser afastado do local usado para administrar a vacina. A dose total não deve ser excedida. Se a dose calculada for insuficiente para se infiltrar em todas as feridas, deverá ser usado

## Inicial

■ não imunizado: exposição por mordidas, lambeduras na pele lesionada ou membranas mucosas ou exposição a mordidas ou arranhaduras de morcegos

1a

soro fisiológico esterilizado para diluir a hRIG e permitir a infiltração completa.

» O uso da imunoglobulina antirrábica pode ser protelado por até 7 dias desde a primeira dose da vacina se necessário (por exemplo, ela não está disponível).

» A imunoglobulina antirrábica equina (ERIG) poderá ser usada em países em desenvolvimento se a hRIG não estiver disponível (observação: a dose é diferente da hRIG). Ambas mostraram desfechos clínicos semelhantes na prevenção da raiva. A ERIG tem valor mais acessível que a hRIG e agora pode ser administrada sem teste cutâneo inicial.[28]

» Em áreas em que a imunoglobulina antirrábica (RIG) é restrita, deve-se priorizar a alocação para pacientes com exposições de alto risco (por exemplo, várias mordidas e feridas profundas).[28]

#### limpeza da ferida

» Mordidas ou arranhaduras transdérmicas únicas ou múltiplas, lambeduras na pele lesionada, contaminação da membrana mucosa com saliva decorrente de lambeduras ou exposição a mordidas ou arranhaduras de morcegos apresentam um alto risco de infecção, sendo necessária profilaxia pós-exposição.

» A ferida deve ser limpa e lavada imediatamente com água e sabão (ou somente água) por 15 minutos e desinfetada imediatamente com detergente, iodo ou etanol.

mais

#### protocolo de imunização de doses múltiplas

##### Opções primárias

##### Protocolos da OMS

» **vacina antirrábica:** 0.1 mL por via intradérmica (dividido entre 2 locais) nos dias 0, 3 e 7; 1 dose por via intramuscular (1 local) nos dias 0, 3, 7 e entre os dias 14-28; 2 doses por via intramuscular (2 locais) no dia 0, seguidas por uma dose adicional (1 local) nos dias 7 e 21

OU

##### Protocolo do ACIP

» **vacina antirrábica:** 1 mL por via intramuscular nos dias 0, 3, 7 e 14 (e 28 em pacientes imunocomprometidos)

## Inicial

» A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda um esquema intradérmico (3 doses) ou intramuscular (4 doses ou dose 2-1-1). O esquema intradérmico é a opção de primeira escolha, pois oferece o melhor benefício em termos de custo, dose e tempo.[28] A Public Health England ainda recomenda um esquema intramuscular de 5 doses (nos dias 0, 3, 7, 14 e 28-30) no Reino Unido.[39]

» O protocolo dos EUA (recomendado pelo Advisory Committee on Immunization Practices [ACIP]) envolve injeção por via intramuscular na área deltoide (em adultos) ou no aspecto anterolateral da coxa (em crianças). A primeira dose é administrada assim que possível após a exposição (dia 0). Doses adicionais são administradas 3, 7 e 14 dias após a dose inicial (é recomendável uma dose adicional no 28º dia se o paciente estiver imunocomprometido).[27] Existem 2 vacinas disponíveis nos EUA: vacina de célula diploide humana e a vacina purificada de células embrionárias de galinha. A vacina da linhagem celular vero purificada e a vacina purificada de células embrionárias de pato são outras vacinas disponíveis internacionalmente e pré-qualificadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

» Os protocolos de imunização variam. Consulte as diretrizes locais para obter informações sobre os esquemas.

mais

### imunoglobulina antirrábica

#### Opções primárias

» **imunoglobulina antirrábica (humana):**  
20 unidades/kg (máximo) em dose única infiltrada na ferida e no tecido adjacente  
A dose de ERIG consiste em 40 unidades/kg (máximo) em dose única.

» A imunoglobulina antirrábica humana (hRIG) é infiltrada na(s) ferida(s) sem fechamento primário. A dose completa deve ser administrada na(s) ferida(s) e na área adjacente, se for anatomicamente viável (suturas frouxas devem ser realizadas, se necessárias, somente após a infiltração).

» Se isso não for possível, diretrizes dos EUA recomendam que qualquer hRIG restante deve ser administrada por via intramuscular,[27] embora isso não seja mais recomendado pelas diretrizes da OMS.[28] O local usado para administrar a hRIG intramuscular deve ser afastado do local usado para administrar a vacina. A dose total não

## Inicial

..... ■ **imunizado: qualquer exposição com risco de infecção**

**1a**

deve ser excedida. Se a dose calculada for insuficiente para se infiltrar em todas as feridas, deverá ser usado soro fisiológico esterilizado para diluir a hRIG e permitir a infiltração completa.

» O uso da imunoglobulina antirrábica pode ser protelado por até 7 dias desde a primeira dose da vacina se necessário (por exemplo, ela não está disponível).

» A imunoglobulina antirrábica equina (ERIG) poderá ser usada em países em desenvolvimento se a hRIG não estiver disponível (observação: a dose é diferente da hRIG). Ambas mostraram desfechos clínicos semelhantes na prevenção da raiva. A ERIG tem valor mais acessível que a hRIG e agora pode ser administrada sem teste cutâneo inicial.[28]

» Em áreas em que a imunoglobulina antirrábica (RIG) é restrita, deve-se priorizar a alocação para pacientes com exposições de alto risco (por exemplo, várias mordidas e feridas profundas).[28]

#### **limpeza da ferida**

» A ferida deve ser limpa e lavada imediatamente com água e sabão (ou somente água) por 15 minutos e desinfetada imediatamente com detergente, iodo ou etanol.

» A imunoglobulina antirrábica não é necessária nesses pacientes.

**mais**

#### **protocolo de imunização de doses múltiplas**

##### **Opções primárias**

##### **Protocolos da OMS**

» **vacina antirrábica:** uma dose por via intradérmica/intramuscular nos dias 0 e 3; 0.1 mL injetado por via intradérmica quatro vezes (igualmente distribuídas nos deltoides esquerdo e direito, na coxa ou nas áreas supraescapulares)

##### **OU**

##### **Protocolo do ACIP**

» **vacina antirrábica:** 1 mL por via intramuscular nos dias 0 e 3

» A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a administração intradérmica ou intramuscular nos dias 0 e 3 ou um esquema intradérmico em 4 locais (quatro injeções de

## Inicial

0.1 mL igualmente distribuídas nos deltoides esquerdo e direito, na coxa ou nas áreas supraescapulares durante uma única visita). Os esquemas intradérmicos são a opção de primeira escolha, pois oferecem o melhor benefício em termos de custo, dose e tempo.[28]

» O protocolo dos EUA, recomendado pelo Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), envolve injeção por via intramuscular na área deltoide (em adultos) ou no aspecto anterolateral da coxa (em crianças). A primeira dose é administrada assim que possível após a exposição (dia 0), com uma segunda dose no dia 3.[27] Existem 2 vacinas disponíveis nos EUA: vacina de célula diploide humana e a vacina purificada de células embrionárias de galinha. A vacina da linhagem celular vero purificada e a vacina purificada de células embrionárias de pato são outras vacinas disponíveis internacionalmente e pré-qualificadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

» Os protocolos de imunização variam. Consulte as diretrizes locais para obter informações sobre os esquemas.

## Agudo

### raiva sintomática

#### 1a

#### cuidados paliativos

##### Opções primárias

» **haloperidol**: 0.5 a 10 mg por via oral a cada 1-4 horas inicialmente, ajustar de acordo com a resposta, máximo de 100 mg/dia

» Sobreviventes ocasionais da raiva são observados, mas não há terapia medicamentosa curativa reconhecida.

» O paciente deve ser isolado para minimizar o número de pessoas da equipe médica que podem precisar de profilaxia mais tarde. Precauções padrões são recomendadas (por exemplo, máscaras, luvas, proteção ocular/facial, jalecos).

» A imunização contra raiva ou imunoglobulina antirrábica são contraindicadas durante a doença ativa, uma vez que não apresentam benefícios e podem ser nocivas.

» Muitos especialistas recomendam palição. Como os espasmos na raiva (hidrofobia

## Agudo

e aerofobia) são guiados por estímulo, as recomendações incluem reclusão, escurecimento do quarto e contenção.

» O único estudo de palição na raiva recomenda haloperidol.[40] [41]

» Outros agentes que podem ser usados para aliviar os sintomas incluem analgésicos opioides, anticonvulsivantes (para convulsões) e bloqueadores neuromusculares.[42]



## Novidades

### Protocolo de Milwaukee

É um protocolo detalhado para o tratamento da raiva sintomática.[43] A intenção é evitar disautonomia fatal através de sedação profunda não barbitúrica pendente de clearance imune. Medicamentos ativos, incluindo cetamina e nimodipino para profilaxia contra espasmos arteriais basais generalizados, são teoricamente neuroprotetores. Pré-requisitos para o uso deste protocolo incluem boa logística e acesso a um laboratório de referência da raiva e instalações de reabilitação.[44] [45] O protocolo requer avaliações adicionais para estabelecer sua eficácia, uma vez que os dados estão relacionados a um número limitado de casos. Foram relatados sobreviventes ocasionais.

### Anticorpos monoclonais

A Organização Mundial da Saúde (OMS) está realizando um projeto para desenvolver um coquetel de combinações exclusivas de anticorpos monoclonais capazes de neutralizar uma gama variada de isolados de raiva. Produtos como CL184, RMAb, Rabimabs e SYN023 estão passando por ensaios clínicos.[46] O SII RMAb mostrou-se seguro e não inferior à imunoglobulina antirrábica humana para profilaxia pós-exposição.[47]

### Antivirais

Foi demonstrado que o favipiravir é eficaz contra o vírus da raiva in vitro e in vivo. Um estudo constatou que a administração precoce reduz a morbidade e a mortalidade associadas à infecção pelo vírus da raiva em camundongos.[48] Também foi demonstrada atividade in vitro da ribavirina contra o vírus da raiva, mas ela não foi efetiva em estudos com animais.[42] [49]

## Recomendações

### Monitoramento

### Instruções ao paciente

Os viajantes que forem para países com raiva enzoótica devem ser orientados a:

- Evitar contato com animais, especialmente cães ou morcegos
- Evitar entrar em cavernas onde possa haver morcegos
- Lavar abundantemente feridas por mordida ou arranhadura de animais com água e sabão e aplicar um antisséptico (por exemplo, povidona iodada)
- Procurar atendimento médico imediatamente se for mordido ou arranhado por um animal raivoso (principalmente em países onde a raiva é enzoótica)

As crianças também devem ser orientadas sobre os riscos.

A vacinação pré-exposição pode ser recomendada em alguns viajantes.

A Organização Mundial da Saúde e os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) oferecem recursos de informações úteis para os pacientes:

[\[WHO: rabies fact sheet\]](#)

[\[CDC: rabies\]](#)

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>insuficiência respiratória</b>	<b>curto prazo</b>	<b>alta</b>
Uma causa comum de morte em pacientes com raiva.		
<b>poiquilotermia</b>	<b>curto prazo</b>	<b>alta</b>
O paciente perde a capacidade de controlar a temperatura corporal, e o corpo paralisado adota a temperatura ambiente local. O controle da temperatura ambiente é necessário para controlar a temperatura corporal. Essa condição não responde a antipiréticos.		
<b>acidose láctica no líquido cefalorraquidiano (LCR)</b>	<b>curto prazo</b>	<b>alta</b>
Acidose láctica progressiva no LCR foi observada nos poucos pacientes em que foi medida, independentemente de medidas não invasivas de perfusão cerebral.		
<b>coma</b>	<b>curto prazo</b>	<b>alta</b>

Complicações	Período de execução	Probabilidade
O coma ocorre em todos os pacientes nos estágios tardios da infecção. O diagnóstico de morte cerebral apresenta desafios característicos nesses pacientes. A raiva pode mimetizar a morte do tronco encefálico causando denervação na presença de atividade elétrica. Os critérios de morte cerebral não se aplicam; estudos de atividade elétrica e perfusão cerebral são mais confiáveis para confirmar morte cerebral.[10] [36]		
<b>arritmia cardíaca</b>	<b>curto prazo</b>	<b>média</b>
Elas ocorrem nos 10 primeiros dias de infecção sintomática. Arritmias incluem taquicardia ou taquicardia supraventricular, que ocorre com hipertensão ou bradicardia e assistolia. Bradicardia ou assistolia causam a morte em alguns pacientes. As arritmias geralmente respondem ao aumento da sedação, mas talvez seja necessária a colocação de marcapasso cardíaco. A bradicardia geralmente não responde a anticolinérgicos.		
<b>hipotensão</b>	<b>curto prazo</b>	<b>média</b>
Pode ocorrer a qualquer momento desde o início dos sintomas. Produzida por desidratação e também pode estar relacionada à insuficiência da medula adrenal por deficiência de tetraidrobiopterina (BH4).		
<b>hipersalivação</b>	<b>curto prazo</b>	<b>média</b>
As secreções podem ser viscosas e causar aspiração. Alguns pacientes podem precisar de intubação. A aspiração pode precisar de broncoscopia para depuração adequada.		
<b>íleo paralítico</b>	<b>curto prazo</b>	<b>média</b>
Ocorre tipicamente durante a segunda semana após o início dos sintomas e dura de 5 a 7 dias. É recomendada alimentação nasojejunal.		
<b>diabetes insípido</b>	<b>curto prazo</b>	<b>média</b>
O início é na segunda semana. Pode ser confundida com a síndrome perdedora de sal. O monitoramento do débito urinário e glicose sérica e eletrólitos é necessário. Diuréticos devem ser evitados.		
<b>edema cerebral</b>	<b>curto prazo</b>	<b>média</b>
Início na segunda semana, simultâneo com o início da resposta imune (possivelmente em raiva por morcegos somente). Parece estar relacionado à presença de altos títulos de anticorpos para raiva no LCR (>10 U/mL). Essa resposta de anticorpos pode ser interrompida por pulsoterapia de metilprednisolona.		
<b>hiponatremia</b>	<b>curto prazo</b>	<b>média</b>
Ocorre na apresentação, resultante de desidratação ou perda de sal em vez de síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIHAD). O monitoramento do sódio sérico e débito urinário é necessário.		
<b>retenção urinária</b>	<b>curto prazo</b>	<b>baixa</b>

Complicações	Período de execução	Probabilidade
Ocorre antes do início da paralisia. Pode causar disautonomia reflexa.		
<b>miocardite</b>	<b>curto prazo</b>	<b>baixa</b>
A insuficiência cardíaca pode ocorrer a qualquer momento durante a infecção sintomática e está possivelmente relacionada a miocardite ou atordoamento por catecolamina.		

## Prognóstico

A raiva é uma doença fatal. Tipicamente, os pacientes com raiva não sobrevivem mais de 18 dias desde o início dos sintomas, mesmo com os cuidados intensivos modernos.<sup>[45]</sup> Aproximadamente 15 sobreviventes foram relatados no mundo todo desde 2016, todos com sequelas neurológicas moderadas a graves.<sup>[50]</sup>

## Diretrizes de diagnóstico

### Europa

#### Rabies risks in terrestrial animals by country

**Publicado por:** Public Health England

**Última publicação em:**  
2017

### Internacional

#### WHO expert consultation on rabies: third report

**Publicado por:** World Health Organization

**Última publicação em:**  
2018

### América do Norte

#### CDC health information for international travel (The Yellow Book). Chapter 3: infectious diseases related to travel - rabies

**Publicado por:** Centers for Disease Control and Prevention

**Última publicação em:**  
2017

## Diretrizes de tratamento

### Europa

#### Rabies: risk assessment, post-exposure treatment, management

**Publicado por:** Public Health England

**Última publicação em:**  
2018

#### Rabies prevention and control guidance

**Publicado por:** National Zoonoses Committee; The Health Protection Surveillance Centre (HPSC) - Ireland

**Última publicação em:**  
2015

### Internacional

#### WHO expert consultation on rabies: third report

**Publicado por:** World Health Organization

**Última publicação em:**  
2018

## América do Norte

### CDC health information for international travel (The Yellow Book). Chapter 3: infectious diseases related to travel - rabies

**Publicado por:** Centers for Disease Control and Prevention

**Última publicação em:**  
2017

### Compendium of animal rabies prevention and control, 2016

**Publicado por:** National Association of State Public Health Veterinarians; Compendium of Animal Rabies Prevention and Control Committee

**Última publicação em:**  
2016

### Canadian immunization guide part 4, active vaccines: rabies vaccine

**Publicado por:** National Advisory Committee on Immunization, Canada

**Última publicação em:**  
2015

### Use of a reduced (4-dose) vaccine schedule for postexposure prophylaxis to prevent human rabies

**Publicado por:** Advisory Committee on Immunization Practices; Centers for Disease Control and Prevention

**Última publicação em:**  
2010

### Human rabies prevention - United States, 2008

**Publicado por:** Advisory Committee on Immunization Practices; Centers for Disease Control and Prevention

**Última publicação em:**  
2008

## Oceania

### Rabies and other lyssaviruses (including Australian bat lyssavirus)

**Publicado por:** The Australian Immunisation Handbook (10th edition); Australian Government Department of Health

**Última publicação em:**  
2017

## Recursos online

1. [WHO: rabies epidemiology and burden of disease](#) (*external link*)
2. [NaTHNaC/Travel Health Pro: rabies factsheet](#) (*external link*)
3. [WHO: rabies fact sheet](#) (*external link*)
4. [CDC: rabies](#) (*external link*)



## Artigos principais

- Manning SE, Rupprecht CE, Fishbein D, et al. Human rabies prevention - United States, 2008: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Recomm Rep. 2008;57:1-28. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- World Health Organization. Weekly epidemiological record. Rabies vaccines: WHO position paper. April 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
- World Health Organization. WHO expert consultation on rabies: WHO TRS N° 1012 (third report). April 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
- Rupprecht CE, Briggs D, Brown CM, et al; Centers for Disease Control and Prevention. Use of a reduced (4-dose) vaccine schedule for postexposure prophylaxis to prevent human rabies: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Recomm Rep. 2010;59:1-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Willoughby RE Jr, Tieves KS, Hoffman GM, et al. Survival after treatment of rabies with induction of coma. N Engl J Med. 2005;352:2508-2514. [Texto completo](#) [Resumo](#)

## Referências

1. World Health Organization. Zero by 30: the global strategic plan to end human deaths from dog-mediated rabies by 2030. June 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
2. Rawat AK, Rao SK. Survival of a rabies patient. Indian Pediatr. 2011;48:574. [Resumo](#)
3. Centers for Disease Control and Prevention. Presumptive abortive human rabies - Texas, 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2010;59:185-190. [Texto completo](#) [Resumo](#)
4. Karahocagil MK, Akdeniz H, Aylan O, et al. Complete recovery from clinical rabies: case report. Turkiye Klinikleri J Med Sci. 2013;33:547-552. [Texto completo](#)
5. Hampson K, Coudeville L, Lembo T, et al. Estimating the global burden of endemic canine rabies. PLoS Negl Trop Dis. 2015;9:e0003709. [Texto completo](#) [Resumo](#)
6. Rupprecht CE, Gibbons RV. Clinical practice: prophylaxis against rabies. N Engl J Med. 2004;351:2626-2635. [Resumo](#)
7. Centers for Disease Control and Prevention. Human rabies. August 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
8. World Health Organization. Human rabies - 2016 updates and call for data. Wkly Epidemiol Rec. 2017;92:77-88. [Texto completo](#)

9. Rotivel Y, Goudal M, Wirth S, et al. Rabies is a risk for travelling children [in French]. Arch Pediatr. 1998;5:561-567. [Resumo](#)
10. Noah DL, Drenzek CL, Smith JS, et al. Epidemiology of human rabies in the United States, 1980 to 1996. Ann Intern Med. 1998;128:922-930. [Resumo](#)
11. Blanton JD, Palmer D, Dyer J, et al. Rabies surveillance in the United States during 2010. J Am Vet Med Assoc. 2011;239:773-783. [Texto completo](#) [Resumo](#)
12. Messenger SL, Smith JS, Rupprecht CE. Emerging epidemiology of bat-associated cryptic cases of rabies in humans in the United States. Clin Infect Dis. 2002;35:738-747. [Texto completo](#) [Resumo](#)
13. Velasco-Villa A, Reeder SA, Orciari LA, et al. Enzootic rabies elimination from dogs and reemergence in wild terrestrial carnivores, United States. Emerg Infect Dis. 2008;14:1849-1854. [Resumo](#)
14. Kuzmin IV, Mayer AE, Niezgodna M, et al. Shimoni bat virus, a new representative of the Lyssavirus genus. Virus Res. 2010;149:197-210. [Resumo](#)
15. Marston DA, Horton DL, Ngeleja C, et al. Ikoma lyssavirus, highly divergent novel lyssavirus in an African civet. Emerg Infect Dis. 2012;18:664-667. [Texto completo](#) [Resumo](#)
16. Picard-Meyer E, Servat A, Robardet E, et al. Isolation of Bokeloh bat lyssavirus in Myotis nattereri in France. Arch Virol. 2013;158:2333-2340. [Resumo](#)
17. Vora NM, Basavaraju SV, Feldman KA, et al; Transplant-Associated Rabies Virus Transmission Investigation Team. Raccoon rabies virus variant transmission through solid organ transplantation. JAMA. 2013;310:398-407. [Resumo](#)
18. Monroe BP, Yager P, Blanton J, et al. Rabies surveillance in the United States during 2014. J Am Vet Med Assoc. 2016;248:777-788. [Texto completo](#) [Resumo](#)
19. Zhou H, Zhu W, Zeng J, et al. Probable rabies virus transmission through organ transplantation, China, 2015. Emerg Infect Dis. 2016;22:1348-1352. [Texto completo](#) [Resumo](#)
20. Saeed B, Al-Mousawi M. Rabies acquired through kidney transplantation in a child: a case report. Exp Clin Transplant. 2017;15:355-357. [Texto completo](#) [Resumo](#)
21. Lafon M. Rabies virus receptors. J Neurovirol. 2005;11:82-87. [Resumo](#)
22. Jackson AC. Diabolical effects of rabies encephalitis. J Neurovirol. 2016;22:8-13. [Resumo](#)
23. Rossiter JP, Hsu L, Jackson AC. Selective vulnerability of dorsal root ganglia neurons in experimental rabies after peripheral inoculation of CVS-11 in adult mice. Acta Neuropathol. 2009;118:249-259. [Resumo](#)
24. Hemachudha T, Wacharapluesadee S, Mittrabhakdi E, et al. Pathophysiology of human paralytic rabies. J Neurovirol. 2005;11:93-100. [Resumo](#)

25. Hemachudha T, Ugolini G, Wacharapluesadee S, et al. Human rabies: neuropathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Neurol.* 2013;12:498-513. [Resumo](#)
26. Gibbons RV. Cryptogenic rabies, bats, and the question of aerosol transmission. *Ann Emerg Med.* 2002;39:528-536. [Resumo](#)
27. Manning SE, Rupprecht CE, Fishbein D, et al. Human rabies prevention - United States, 2008: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep.* 2008;57:1-28. [Texto completo](#) [Resumo](#)
28. World Health Organization. Weekly epidemiological record. Rabies vaccines: WHO position paper. April 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
29. Kessels JA, Recuenco S, Navarro-Vela AM, et al. Pre-exposure rabies prophylaxis: a systematic review. *Bull World Health Organ.* 2017;95:210C-219C. [Texto completo](#) [Resumo](#)
30. Anderson LJ, Nicholson KG, Tauxe RV, et al. Human rabies in the United States, 1960 to 1979: epidemiology, diagnosis, and prevention. *Ann Intern Med.* 1984;100:728-735. [Resumo](#)
31. Soun VV, Eidson M, Trimarchi CV, et al. Antemortem diagnosis of New York human rabies case and review of U.S. cases. *Int J Biomed Sci.* 2006;2:433-444.
32. Hemachudha T, Laothmatas J, Rupprecht CE. Human rabies: a disease of complex neuropathogenetic mechanisms and diagnostic challenges. *Lancet.* 2002;2:101-109. [Resumo](#)
33. World Health Organization. WHO expert consultation on rabies: WHO TRS N° 1012 (third report). April 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
34. Laothamatas J, Hemachudha T, Mitrabhakdi E, et al. MR imaging in human rabies. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24:1102-1109. [Texto completo](#) [Resumo](#)
35. Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, et al. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project. *Clin Infect Dis.* 2012;54:899-904. [Resumo](#)
36. Hantson P, Guerit JM, de Tourchaninoff M, et al. Rabies encephalitis mimicking the electrophysiological pattern of brain death. *Eur Neurol.* 1993;33:212-217. [Resumo](#)
37. Centers for Disease Control and Prevention. Rabies, human: 2011 case definition. 2011 [internet publication]. [Texto completo](#)
38. Rupprecht CE, Briggs D, Brown CM, et al; Centers for Disease Control and Prevention. Use of a reduced (4-dose) vaccine schedule for postexposure prophylaxis to prevent human rabies: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep.* 2010;59:1-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
39. Public Health England. Rabies: risk assessment, post-exposure treatment, management. February 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)

40. Willoughby RE Jr, Opladen T, Maier T, et al. Tetrahydrobiopterin deficiency in human rabies. *J Inherit Metab Dis*. 2008;32:65-68. [Resumo](#)
41. Marsden SC, Cabanban CR. Rabies: a significant palliative care issue. *Prog Palliat Care*. 2006;14:62-67.
42. Jackson AC, Warrell MJ, Rupprecht CE, et al. Management of rabies in humans. *Clin Infect Dis*. 2003;36:60-63. [Resumo](#)
43. Medical College of Wisconsin. Milwaukee rabies protocol, version 5.2. April 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
44. Willoughby RE Jr, Tieves KS, Hoffman GM, et al. Survival after treatment of rabies with induction of coma. *N Engl J Med*. 2005;352:2508-2514. [Texto completo](#) [Resumo](#)
45. Willoughby RE, Roy-Burman A, Martin KW, et al. Generalized cranial artery spasm in human rabies. *Dev Biol (Basel)*. 2008;131:367-375. [Resumo](#)
46. World Health Organization. Rabies monoclonal antibodies post exposure prophylaxis. December 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
47. Gogtay NJ, Munshi R, Ashwath Narayana DH, et al. Comparison of a novel human rabies monoclonal antibody to human rabies immunoglobulin for postexposure prophylaxis: a phase 2/3, randomized, single-blind, noninferiority, controlled study. *Clin Infect Dis*. 2018 Jan 18;66(3):387-395. [Resumo](#)
48. Yamada K, Noguchi K, Komeno T, et al. Efficacy of favipiravir (T-705) in rabies postexposure prophylaxis. *J Infect Dis*. 2016;213:1253-1261. [Texto completo](#) [Resumo](#)
49. Bussereau F, Picard M, Blancou J, et al. Treatment of rabies in mice and foxes with antiviral compounds. *Acta Virol*. 1988;32:33-49. [Resumo](#)
50. Mani RS, Anand AM, Madhusudana SN. Human rabies in India: an audit from a rabies diagnostic laboratory. *Trop Med Int Health*. 2016 Apr;21(4):556-63. [Texto completo](#) [Resumo](#)

## Imagens



IMAGES

*Figura 1: Um cão suspeito de ser raivoso que vinha exibindo sinais de agitação e comportamento geral agressivo raro*

*Centros de Controle e Prevenção de Doenças*

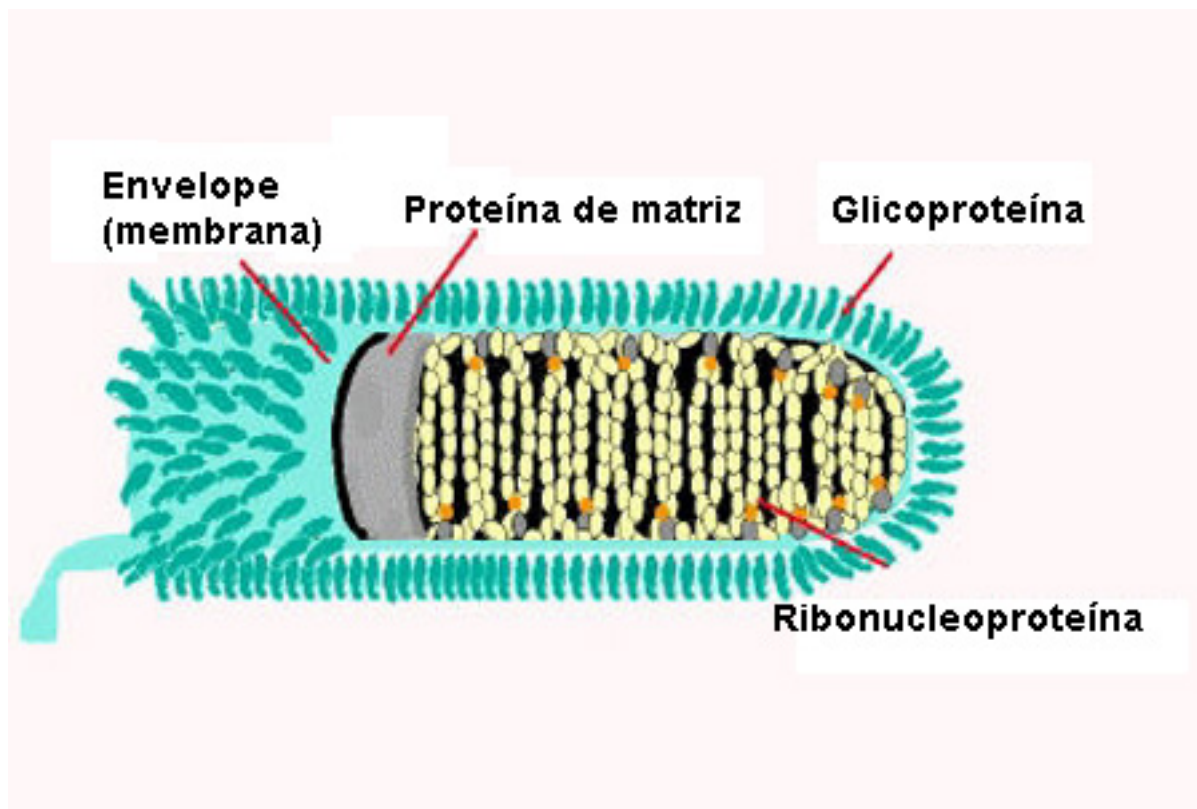
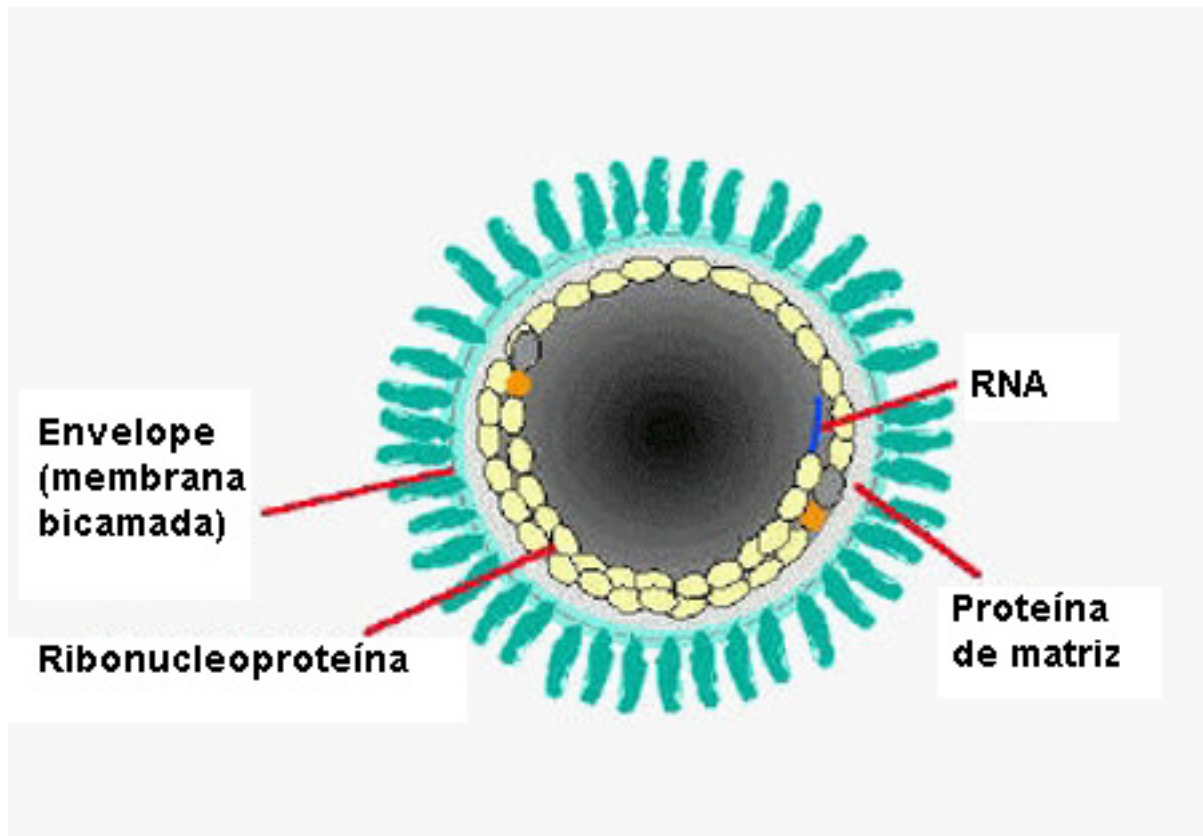


Figura 2: Ilustração do vírus da raiva em corte longitudinal

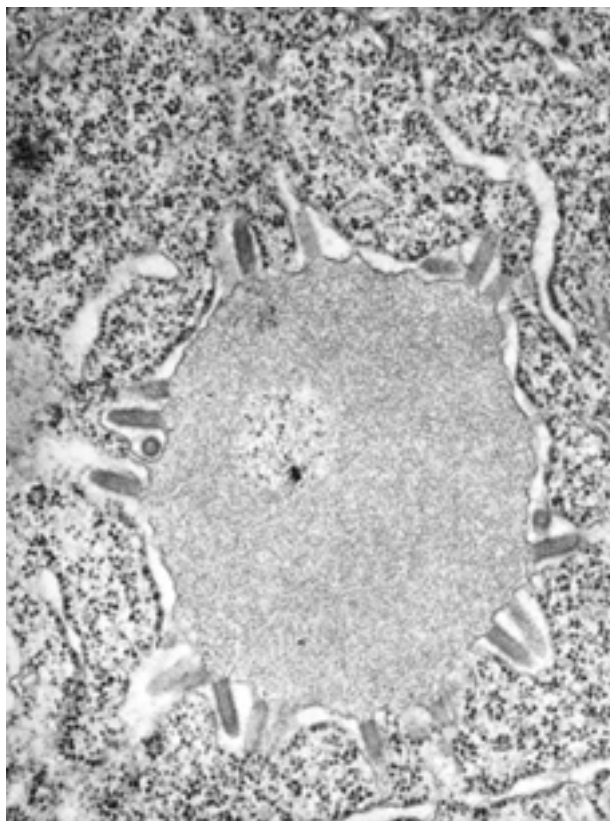
Centros de Controle e Prevenção de Doenças





*Figura 3: Ilustração do vírus da raiva em corte transversal. Camadas concêntricas: membrana bicamada de envelope, proteína M e ácido ribonucleico (RNA) altamente enrolado envelopado*

*Centros de Controle e Prevenção de Doenças*



*Figura 4: Esta eletromicrografia revela a presença do vírion do vírus do morcego de Lagos e um corpo de inclusão intracitoplasmático nessa amostra de tecido*

*Centros de Controle e Prevenção de Doenças; Dr. Fred Murphy; Sylvia Whitfield*



## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Jul 09, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em [bestpractice.bmj.com](http://bestpractice.bmj.com). A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

#### **Sergio Recuenco, MD, MPH, DrPH**

---

General Director

National Center for Public Health, National Health Institute, Lima, Peru

DIVULGAÇÕES: SR declares that he has no competing interests.

#### **Rodney Willoughby, MD**

---

Professor

Pediatrics, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI

DIVULGAÇÕES: The Medical College of Wisconsin receives funds for research grants related to rabies.

RW provides advice to teams treating human rabies and is an author of a number of references cited in this monograph.

### // Reconhecimentos:

Dr Sergio Recuenco and Dr Rodney Willoughby would like to gratefully acknowledge Dr Kis Robertson, a previous contributor to this monograph. KR declares that she has no competing interests.

### // Colegas revisores:

#### **Peter Leggat, MD**

---

Head

School of Public Health, Tropical Medicine and Rehabilitation Sciences, Faculty of Medicine, Health and Molecular Sciences, James Cook University, Townsville, Queensland, Australia

DIVULGAÇÕES: PL is a member of the Australian Travel Health Advisory Group that is supported by a grant from GlaxoSmithKline. PL has received travel grants from GlaxoSmithKline to attend travel medical conferences in the last 5 years.

#### **Allan Grill, MD, CCFP, MPH**

---

Assistant Professor

Department of Family and Community Medicine, Dalla Lana School of Public Health, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

DIVULGAÇÕES: AG declares that he has no competing interests.