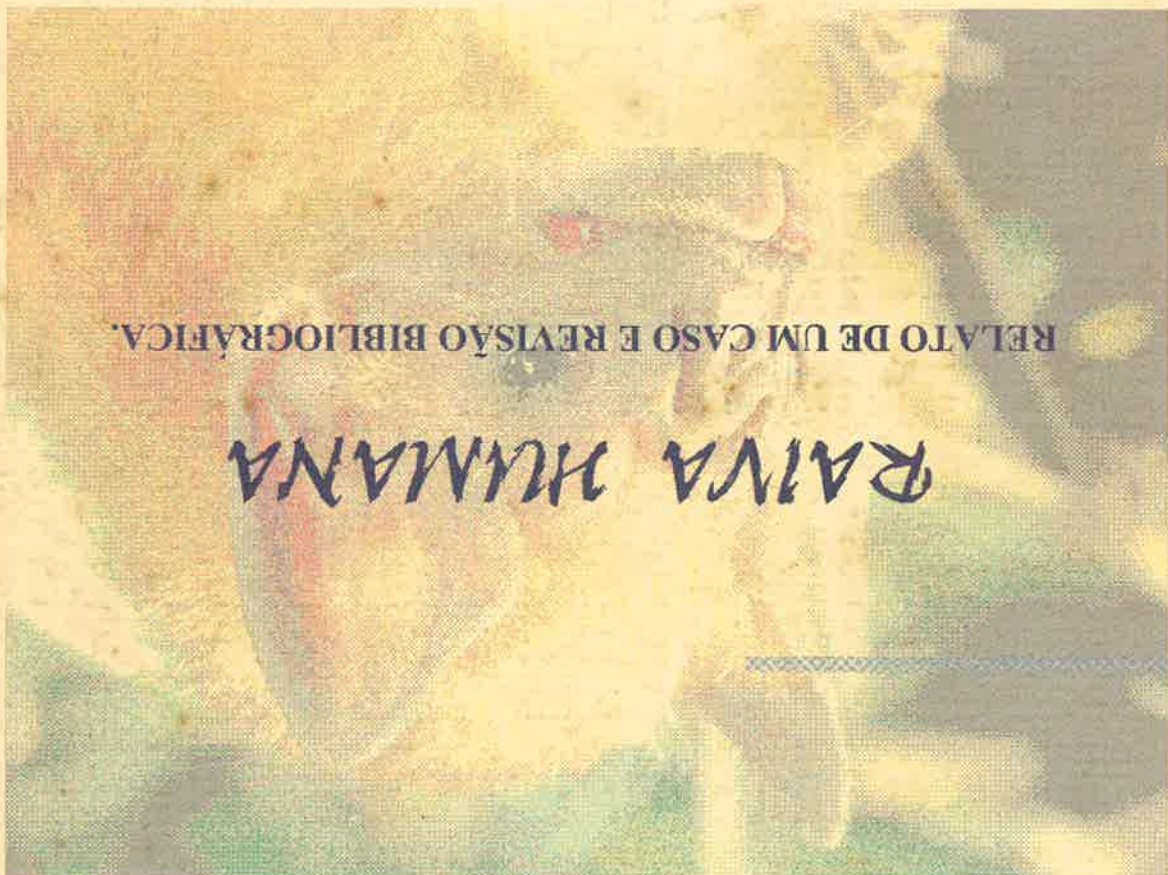


BELEM
1998

AXEL VIANNA FRANCES
FABRIZIO OLIVEIRA DE VASCONCELOS
FREDSON JAND SILVA DA FONSECA



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DE SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

TCM-0637
1998

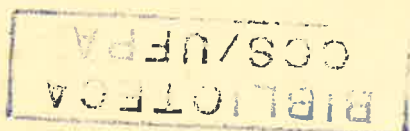
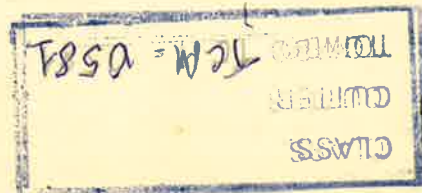
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ.
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

Axel Viana Francês
Fabrício Oliveira de Vasconcellos.
Fredson Jand Silva da Fonseca

RAIVA HUMANA:
Relato de um caso e revisão bibliográfica.

Trabalho de conclusão de curso
apresentado para obtenção do grau de
médico.
Orientadora: Prof. Andréa Paes

Belém
1998



RAIVA HUMANA:

Relato de um caso e revisão bibliográfica.

Axel Viana Francês.
Fabrício Oliveira de Vasconcellos.
Fredson Jand Silva da Fonseca.

Trabalho de conclusão de curso
apresentado para obtenção do grau de
médico pela Universidade Federal do
Pará. Submetido a banca examinadora
do colegiado constituída pelos.

Banca Examinadora

Profa. Gláucia Damasceno.
Prof. Dr. José Augusto (C. F. R.)
Prof. Dr. José Augusto

Julgado em: 01/12/98

Conceito: Bom

“Os mais ardorosos defensores da
ciência, aqueles que não toleram a
menor zombaria a respeito dela, são
os que menos fizeram progresso
científicos e , secretamente, estão
cientes disso.”

Georg C. Lichtenberg.

1742-1799.

Físico alemão.

LISTA DE ABREVIATURAS

1. a.C. = antes de Cristo.
2. A.C. = ausculta cardíaca.
3. A.P. = ausculta pulmonar.
4. BIREME = Bibliography Reference Medical.
5. bpm = batimentos por minuto.
6. C.D.C. = Center Disease Control.
7. C.P.K. = creatinínofosfoquinase
8. E.U.A. = Estados Unidos da América.
9. F.C. = frequência cardíaca.
10. F.S.C.M.P. = Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará.
11. H.U.J.B.B. = Hospital Universitário João de Barros Barreto.
12. I.E.C. = Instituto Evandro Chagas.
13. L.C.R. = líquido céfalo raquidiano.
14. n.m. = nanômetro.
15. O.M.S. = Organização Mundial de Saúde.
16. P.A. = ^{Pa}Pará.
17. RNA = ácido ribonucleico.
18. TGO = transaminase glutâmico-oxalacética.
19. TGP = transaminase glutâmico-pirúvica.
20. V.H.S. = velocidade de hemossedimentação.
21. U.I. = unidade internacional.

Center for Green Cardiac

SUMÁRIO

RESUMO	
1. INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVOS	24
3. MATERIAIS	25
4. RELATO DE CASO	26
4.1. Identificação	26
4.2. Queixa Principal	26
4.3. História da doença atual	26
4.4. Interrogatório complementar	27
4.5. Exame físico	28
4.6. Exames complementares	29
4.7. Evolução	32
4.8. Tratamento	33
5. DISCUSSÃO	34
6. CONCLUSÃO	38
ABSTRACT	39
BIBLIOGRAFIA	40

Revisão Bibliográfica

RESUMO

A raiva é uma doença infecciosa aguda de mamíferos, especialmente carnívoros, com evolução invariavelmente fatal, constituindo um sério problema de saúde pública nas regiões subdesenvolvidas. Os autores tem por objetivo relatar um caso de raiva humana com evolução clínica fatal em cinco dias em L.H.M.B. do sexo masculino, com 7 anos, procedente do município de Santo Antônio do Tauá (PA), com paralisia ascendente. Cujos diagnósticos ^{HIPÓ} foi confirmado por imunofluorescência da saliva e impressão de córnea. Foi utilizado como tratamento específico soro anti-rábico heterólogo em dose única de 300 UI. Os autores realizaram uma revisão bibliográfica e notaram que a doença é letal, tendo a profilaxia como o melhor método de tratamento.

1. INTRODUÇÃO

A raiva tem sido uma das doenças cuja descrição da história natural mantém-se da mesma forma até os dias de hoje. A primeira descrição da raiva é atribuída a Demócritos em 500 a.C. e o primeiro grande surto ocorreu na França em 1271, quando uma vila foi atacada por lobos raivosos^{13,18,23}. Na Idade Média, apesar de se seguir os princípios hipocráticos os problemas de saúde pública eram justificados por causas mágicas e religiosas¹⁸.

A vacina utilizada por Pasteur era de tecido nervoso com vírus vivo, fixado através de várias passagens em coelhos. Em 1908 por medo de provocar a doença em pessoas vacinadas foi decidido pela inativação da partícula viral, porém o método original de vacinação desenvolvido por Pasteur foi utilizado pela última vez em Paris em 1953^{13,18}.

As vacinas que utilizam tecido nervoso adulto tipo Fermi ou Simple foram utilizadas até os anos 50, quando se desenvolveu vacinas isentas de mielina, tipo Fuenzalida & Palacios. Mais recentemente foram preconizadas vacinas sem tecido nervoso, objetivando evitar acidentes pós-vacinais^{18,23}.

O vírus rábico pertence ao gênero *Lyssavirus*, a família *Rhabdoviridae*, a qual compreende cerca de oito vírus que infectam vertebrados, invertebrados e vegetais. Trata-se de um vírus com envelope coberto por projeções espículas em forma de botão. O vírus é constituído por uma molécula de RNA simples, negativa, rodeada por um capsídeo proteico formado por uma cadeia de ribonucleoproteína que constitui um cilindro de aproximadamente 165x50 nm, assumindo o aspecto de bala^{6,13,14,23}. O capsídeo proteico é composto: por um polipeptídeo fosforilado (N), que se encontra em grande proporção e cujo peso molecular oscila segundo a cepa e o tratamento de purificação utilizado; por um polipeptídeo (L), de alto

À meu avô,

exemplo de dedicação

ao trabalho e sabedoria de vida.

À minha avó,

**modeladora de minha formação
cultural, profissional e humana,
dedico esta obra, que testemunha e
simboliza suas presenças perenes em
minha vida.**

**À Ana Jacirene Vianna, Daniel
Rebisso e Augusto Vianna pelos
ensinamentos e lições de vida dedico
esta obra.**

Axel Vianna Francês.

À minha mãe,
exemplo de sensibilidade,
competência e doação aos filhos, pela
compreensão e incentivo que sempre
me deu.

Ao meu pai,
exemplo de honestidade e
competência, por mostrar-me o
caminho do sucesso.

À minha filha,
que com o seu nascimento
proporcionou o momento mais feliz
da minha vida.
À Christianne, Fábio e Fanny que
fizeram parte da minha história
académica.

Fabrizio Oliveira de Vasconcellos.

À minha Tia,

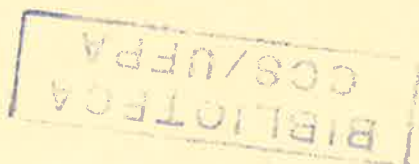
Pela oportunidade.

À meus pais pelo apoio, meus
irmãos pela paciência, meus amigos
o auxílio, meus mestres na graduação
por compartilharem seus
conhecimentos e, especialmente a
Dra. Andrea Paes por aceitar o
desafio de orientar este trabalho.

Fredson Jand Silva da Fonseca.

AGRADECIMENTOS

- A deus, por tudo, a começar pela vida e, por estar presente em todos os momentos de nossas vidas.
- Aos nossos pais, pelo apoio e doação oferecidos, a fim de que nossos sonhos pudessem ser realizados.
- A nossa orientadora Dra. Andrea Paes, pela atenção a nós prestado.
- A professora Ana Jacirene M. Vianna, pela gentileza da revisão da escrita.
- A Fábio de Oliveira de Vasconcellos, pela gentileza na consulta e prestação de serviços em informática.
- A Dra. Maria de Fátima C. Oliveira de Vasconcelos pelo incentivo e carinhosa ajuda durante toda a elaboração deste trabalho.
- A Dra. Patricia Franciole, pela amizade e apoio nos momentos difíceis.



peso molecular, encontrado em baixa proporção e que parece relacionado a transcriptase viral, e uma proteína (NS), que até poucos anos atrás acreditava-se fazer parte do envelope viral e identificava-se como M1⁶.

A partícula viral apresenta dois grupos antígenos principais, representados pela proteína G e por uma núcleo-proteína interna. A glicoproteína é o antígeno responsável pela infectividade, atividade de hemoaglutinação e formação de anticorpos neutralizantes específicos do sorotipo, assim como de conferir imunidade contra o vírus rábico. A formação de anticorpos imunoprecipitantes e imunofluorescentes, e grande parte da atividade fixadora de complemento estão relacionados com o antígeno ribonucleoprotéico comum a todos os vírus rábicos⁶.

Através de provas sorológicas tem-se demonstrado a existência de relações antígenicas distintas entre os vírus deste grupo, permitindo a classificação em quatro sorotipos^{2,6,7,13,14,23}.

O estudo por técnicas que utilizam anticorpos monoclonais de um grande número de cepas de vírus rábico, isolado de distintas regiões do globo, sugerem que os provenientes de uma mesma zona tendem a uma relação antígenica maior que a de áreas distintas. Resta esclarecer se estas diferenças antígenicas poderiam ser responsáveis por casos de raiva em seres humanos e animais previamente imunizados^{7,14}.

O principal mecanismo de transmissão da moléstia é a inoculação do vírus rábico presente na saliva infectante de animais doentes, através da mordedura ou arranhadura ou ainda pela lambertura de mucosas e pele com feridas recentes. O vírus rábico não atravessa a pele íntegra, requerendo uma solução de continuidade para sua inoculação, embora atravessasse a mucosa íntegra. Recentemente se tem comprovado da infecção por via aerógena através da inoculação de partículas virais provavelmente por aerossóis criados por morcegos em cavernas^{13,21}.

A transmissão inter-humana só é documentada excepcionalmente em receptores de córnea de pacientes que faleceram devido a raiva²³.

Nos morcegos tem se observado a eliminação do vírus por várias semanas e até meses sem a presença de qualquer manifestação clínica da doença. Nos animais domésticos como o cão, este período costuma ser de até cinco dias antes do aparecimento dos primeiros sintomas, persistindo por toda evolução da doença¹⁹.

A raiva existe em todos os continentes com exceção da Oceania, ela pode ocorrer em regiões populosas, o chamado ciclo urbano de transmissão e em áreas despovoadas e isoladas, o ciclo rural e silvestre.

A Ásia é o continente que apresenta o maior número de casos notificados da doença, concentrados principalmente na Índia.

Alguns países como Canadá, Cuba, Chile, E.U.A., Uruguai, Espanha, Portugal e Japão conseguiram controlar e eliminar a raiva no seu ciclo urbano porém continuam tendo raiva enzootica em animais silvestres. Já países como a Argentina, Brasil, Bolívia, México e Paraguai, ainda possuem a raiva no seu ciclo urbano^{1,12,15,22}.

No Brasil a raiva é uma doença endêmica, e o Nordeste é a região com maior número de casos registrados de 1980 a 1993, seguido da região Sudeste, Norte, Centro-Oeste e Sul¹³.

A prevalência da raiva humana no Brasil em relação ao coeficiente de mortalidade de acordo com a população estimada no período de 1980 a 1994 mostra que o número de mortes causadas pela enfermidade vem diminuindo de forma progressiva^{13,23}.

Na Amazônia brasileira a distribuição da doença não é uniforme, sendo o Pará o estado com o maior número de casos registrados, tendo Belém como o município com o maior número de casos notificados¹¹.

O vírus rábico ao ser inoculado por via intramuscular ou subcutânea se propaga pelo axoplasma dos nervos periféricos até o sistema nervoso central (SNC)^{13,14,23}.

O primeiro ciclo de replicação produz-se no músculo estriado comprometido e pesquisas recentes referem que a replicação viral continua no tecido muscular em estágios ulteriores da infecção¹⁴.

Após a infecção do S.N.C. o vírus se difunde de modo centrífugo para as glândulas salivares, parótidas, glândulas lacrimais, glândulas mamárias, bem como para os pulmões, rins e pâncreas, e no L.C.R. de humanos doentes, ainda que não seja usual, podendo ainda ser encontrado em praticamente todos os órgãos e estruturas, porém é melhor observado no cérebro, mais precisamente no corno de Amon do hipocampo, onde os corpos de inclusão citoplasmática descritos por Negri se destacam nas preparações histológicas fixadas ou frescas por imunofluorescência, e ainda no córtex cerebral e cerebelar^{3,4,13,23}.

A macroscopia demonstra congestão e edema da medula espinal e do cérebro, mucosas laringotraqueobrônquica e gastrointestinais hiperemiadas^{3,4,13}.

A microscopia revela alterações inespecíficas que correspondem às lesões inflamatórias encefalomielíticas, principalmente ao nível da protuberância, mesencéfalo e tálamo, sobretudo no hipocampo, congestão e formação de manguitos perivasculares com infiltração de linfócitos, polimorfos nucleares e células redondas. Degeração dos neurônios denominados de nódulos de Babés, caracterizados pela destruição do núcleo e

neuroniofagia^{13,14,23}.

As alterações específicas são representadas pelos corpúsculos de Negri, patognomônicos da enfermidade que apresentam-se de forma oval ou esférica, acidófilo, limitada por um halo claro, medindo 2 a 10 micrômetros

de diâmetro, constituídos por ribonucleoproteína viral e componentes celulares, contendo uma estrutura basófila de aspecto granular ou reticular, variando consideravelmente de tamanho. O Corno de Amon é a porção do cérebro, que com mais frequência contém os corpúsculos. Vinte por cento dos casos de raiva confirmados por outros métodos demonstram ausência de corpúsculos de Negri^{2,3,4,10,13,14,23}.

A raiva apresenta um período de incubação que oscila em média entre um a três meses, podendo existir um período curto como de nove dias ou longo como de vinte e três meses, tudo depende de fatores como a localização e gravidade da mordedura, arranhadura e lambeduras; a proximidade dos centros nervosos; o grau de imunidade adquirida e o número de partículas virais inoculadas. Em crianças, existe uma tendência para um período de incubação menor. Durante este período não se observa qualquer sintoma, exceto uma sensação anormal no local da mordedura que muitas vezes está associada a diminuição da sensibilidade a dor¹⁶.

Após o período de incubação aparece um pródromo de dois a quatro dias caracterizado por sintomas bastante inespecíficos, como: mal estar geral, náuseas, anorexia, cefaléia e febre⁶.

Alterações sensoriais e a mudança de comportamento são comuns, observamos uma hipersensibilidade, onde o paciente torna-se extremamente excitado, tendo aversão a ruídos fortes, luz e correntes de ar, além do tato bastante sensível. Muito frequentemente os pacientes apresentam sintomas relacionados a deglutição, pela simples vista, odor e ruído dos líquidos que caem sobre com espasmos dos músculos da garganta, provocando apnéia e cianose. Em estudos recentes têm se acreditado que a hidrofobia decorra de um reflexo respiratório exagerado, ao invés de espasmos dos músculos laringo-faríngeos e da língua^{13,23}.

Ao exame físico, podemos observar midríase, aceleração do pulso, sialorréia, lacrimejamento, sudorese e aumento dos reflexos e do tônus muscular.

Quando a infecção progride surgem os delírios e a ansiedade, com sinais evidentes de afecção do sistema nervoso, caracterizando o início de uma fase neurológica aguda. Os espasmos musculares se intensificam atingindo os músculos respiratórios, provocando uma respiração arritmica. As crises convulsivas se generalizam, predominando períodos de excitação intensa alternados com outros de acalmia. Há uma paralisia flácida da musculatura relacionada com a área da lesão, diminuição da hidrofobia e excitação que são substituídas por uma apatia e estupor¹³.

Gradualmente a paralisia se converte em sintoma predominante sendo difusa e simétrica, progressivamente ascendente.

O quadro de paralisia atinge a musculatura e os órgãos internos. Esta fase varia de cinco a sete dias com o paciente ainda consciente apesar de frequentes alucinações.

O paciente finalmente entra em estado de coma, que pode demorar horas ou dias. A morte se dá habitualmente por parada respiratória irreversível ou por complicações oriundas do coma^{10,20}.

O diagnóstico laboratorial pode ser feito após a morte ou com o paciente ainda em vida. Após a morte a necropsia com coleta de fragmento do cérebro ou cerebelo para exame é de fundamental importância para o diagnóstico. São utilizadas as técnicas de imunofluorescência direta e a inoculação em camundongos recém nascidos.

A imunofluorescência é uma reação imunológica que identifica o antígeno rábico conjugado a anticorpo fluorescente apresentando a cor vermelha brilhante quando examinado ao microscópio de fluorescência, podendo obter o resultado em 24 horas²³.

O diagnóstico laboratorial em vida é um procedimento que oferece mais dificuldades, especialmente porque os resultados negativos em todas as provas não significam ausência de infecção por vírus rábico em virtude de que sua sensibilidade e especificidade dependem dentre outros fatores, do momento e da maneira em que são colhidas as amostras. Por isso se recomenda que se colha várias amostras e que as provas sejam feitas em laboratórios especializados que utilizem todos os métodos diagnósticos disponíveis.

casos.

Outra prova diagnóstica é a observação histopatológica de inclusões citoplasmáticas presentes em certas células nervosas, os chamados corpúsculos de Negri, lesão rica em antígenos virais e patognomônica da raiva. É um método rápido, sensível e econômico, feito pela observação de esfregaços de tecido nervoso tingido com corante de Sellars que deixa o corpúsculo com a coloração vermelho sob magenta com inclusões basófilas de cor azul-escuro. Esta técnica se mostrou pouco sensível em relação as anteriores, sendo os corpúsculo de Negri somente encontrados em 65% dos

se for feita com controles apropriados.

A inoculação em camundongos e a técnica de anticorpos fluorescentes apresentam uma boa sensibilidade e especificidade, podendo chegar a 100%

imunofluorescência direta)²³.

A inoculação intracerebral de material diagnóstico suspeito em camundongos tem como objetivo isolar o vírus e reproduzir a doença. A incubação nestes animais varia de 4 a 28 dias, porém eles adoeçam e morrem após sintomatologia típica de raiva para espécie dentro de sete dias em média. O resultado é obtido após 21 dias de observação dos animais inoculados e deve ser confirmado por métodos imunológicos (fixação do complemento ou

Entre os exames realizados com o paciente ainda vivo temos a

impressão de córnea ou prova de Schneider, a biópsia cutânea na região da nuca, o isolamento do vírus na saliva ou LCR e a detecção de anticorpos

específicos no soro¹⁴.

A impressão de córnea é uma prova que consiste na detecção do antígeno rábico nas células epiteliais da córnea, pela observação de um esfregaço da mesma, tingida com anticorpos fluorescentes. É recomendado que se colha um número de 20 amostras, o que é difícil pois o método é doloroso para o paciente¹⁴.

A biópsia de pele do pescoço, prova que também utiliza a imunofluorescência para detecção de antígenos virais, junto com a impressão de córnea, tem uma positividade de 50%, mostrando uma sensibilidade limitada, não podendo excluir a possibilidade de infecção quando negativa.

A detecção de anticorpos específicos no soro pode ser feita através da contra-imunoeletroforese, método que apresenta baixa positividade, ficando em torno de 50%, o que dificulta o diagnóstico em vida. O ensaio imunoenzimático tem sido utilizado de forma experimental, mostrando-se bastante promissor¹³.

O isolamento do vírus na saliva, líquido céfalo-raquidiano e urina, feito durante a fase clínica, são outros métodos diagnósticos possíveis, sendo que no L.C.R. e na urina é difícil o isolamento¹³.

As provas inespecíficas, de um modo geral fornecem poucos dados que possam auxiliar no diagnóstico específico. Os exames utilizados são: o hemograma, que em geral mostra uma leucocitose bastante elevada, podendo atingir 20.000 a 30.000 leucócitos/mm de sangue, com neutrofilia com desvio à esquerda; o exame do L.C.R. que pode apresentar pleocitose linfomonocitária e aumento das proteínas, tendo importância no diagnóstico diferencial de outras meningites ou encefalites, visto que se apresenta de

aspecto claro e transparente; o exame de urina que pode mostrar glicosúria e discreta albuminúria, além de cristais no sedimento e corpos cetônicos^{13,23}.

Quando um paciente apresenta os sintomas da moléstia e ficou exposto a infecção pelo vírus rábico, numa região onde exista o registro de casos da doença, estamos diante de uma confirmação diagnóstica de raiva humana por associação epidemiológica.

Segundo o guia de vigilância epidemiológica um caso de raiva humana é definido como suspeito quando o doente apresenta quadro sugestivo de encefalite rábica, com antecedentes ou não de exposição à infecção pelo vírus rábico. O caso é confirmado quando comprovado laboratorialmente e, o indivíduo apresenta quadro clínico compatível com encefalite rábica associado a antecedentes de agressão ou contato com animal suspeito (associação epidemiológica) com evolução para óbito.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com: síndrome de Guillain-Barre, poliomielite, tétano, botulismo, histeria, arboviroses, enteroviroses (excluindo-se a poliomixovirose) e a encefalite causada pelo herpes vírus^{2,13,23}.

Não há tratamento específico de valor comprovado contra raiva. Uma vez instalada a doença, a evolução é inexorável para a morte, estando estabelecido no meio médico que o tratamento específico só tem valor profilático. A vida poderá ser prorrogada por mais duas semanas após o início dos sintomas. Embora o uso de interferon intratecal tenha apresentado um bom efeito imunomodulador, o uso de imunoglobulinas anti-rábicas e ainda de vacinas após o início dos sintomas, mas os resultados ainda não são satisfatórios^{13,22,23}.

O tratamento inespecífico é apenas de suporte e objetiva manter o paciente vivo. Consiste na utilização de medidas de combate a infecção, aos distúrbios hidroeletrolíticos, das trocas gasosas e isolamento¹³.

O controle da raiva humana compreende medidas específicas e inespecíficas: as medidas inespecíficas englobam cuidados com as lesões resultantes de agressão por animais, que devem constar de lavagem copiosa em água corrente e sabão com posterior aplicação de solução desinfetante^{13,14,23}.

As lesões podem ser divididas em graves ou leves. As leves são os arranhões, lacerações e mordeduras superficiais, e os casos suspeitos de contaminação de ferida aberta não provocada pelo animal. As lesões graves são representadas pelas múltiplas, profundas e as localizadas na cabeça, mãos e dedos, e as provocadas por animal silvestre ou desconhecido^{2,13,14,23}.

As medidas específicas são representadas por vacinas e soros. As vacinas mais utilizadas são: a Fuenzalida & Palacios que pode desencadear reações locais caracterizadas por edema, eritema e prurido, e reações neuroparalíticas graves de apresentação tardia que se caracterizam por cefaléia e paralisia ascendente em uma frequência de 1: 36000, geralmente associada a aplicação de várias doses ou repetição do esquema de vacinação. Os anticorpos aparecem em média na segunda semana após o início do esquema de vacinação dando títulos protetores por cerca de um ano; e uma vacina preparada em cultura de células diploides humanas que até o momento tem-se demonstrado como a de melhor qualidade, porém pelo seu alto custo, não sua utilização nos países em desenvolvimento tem se tornado inviável, não desenvolve reações neuroparalíticas e suas reações colaterais devem-se principalmente as proteínas presentes na vacina e ocorrem com uma frequência 5%. Existem dois esquemas atualmente recomendados para este tipo de vacina: um pela O.M.S. que consiste na utilização de seis doses nos dias 0, 3, 7, 14, 30 e 90 após a agressão, e um outro esquema recomendado pelo C.D.C. de Atlanta, consistindo na administração de cinco doses da vacina nos dias 0, 3, 7, 14 e 28. Os anticorpos geralmente aparecem após o

décimo dia do início da vacinação e permanecem por cerca de um ano com títulos considerados neutralizantes^{5,8,9,13,14,23,24}.

Os soros são representados por soros homólogos e heterólogos. Sendo que o último é obtido do plasma de cavalos hiperimunes contendo um nível de anticorpos de 299 UI/ml, devendo-se observar cuidados referentes as reações de caráter alérgico^{13,14,23}.

A gamaglobulina anti-rábica representa o soro homólogo, é obtido do plasma de doadores humanos hiperimunizados, contendo um nível de anticorpos neutralizantes de 150 UI/ml. Conferem uma proteção temporária, em média de 21 dias e sua utilização está restringida ao início da vacinação ou até aos oito dias depois do seu início^{8,14,23}.

A profilaxia pré-exposição pode ser realizada com a vacina Fuenzalida & Palacios podendo ser efetuada através de vários esquemas. Os mais utilizados preconizam a aplicação de quatro doses da vacina nos dias 0, 8, 28 e 90 ou nos dias 0, 2, 4 e 28, e controle anual do nível de anticorpos específicos^{2,8,13,14,23}.

Na profilaxia pós-exposição podem ser utilizados vários esquemas. No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda o seguinte esquema utilizando a vacina Fuenzalida & Palacios: em caso de acidentes leves é importante observar o animal agressor por dez dias. Se o mesmo permanecer sadio recomenda-se o abandono do caso. Se o animal adoecer, desaparecer ou morrer, indica-se o tratamento com sete doses da vacina e duas doses de reforço, sendo primeiro reforço dez dias após agressão e o segundo com vinte dias. Nos casos de acidente com animal raivoso ou silvestre deve-se realizar o tratamento completo. Em acidentes graves o tratamento deve ser precoce com uma dose da vacina nos dias 0, 2 e 4, com concomitante observação do animal. Se no quinto dia de observação o animal permanecer sadio deve-se abandonar o caso. Se o animal ficar doente ou desaparecer deve-se

administrar o soro anti-rábico e aplicação de mais três doses da vacina nos dias 10, 30 e 90 após a agressão^{9,13,14,23}.

Indivíduos que completaram o esquema vacinal até 90 dias da administração do esquema completo contra a raiva está recomendado a realização de teste sorológico para a pesquisa de anticorpos específicos, quando a pesquisa de anticorpos é positiva deve-se administrar uma dose de reforço. Nos casos de impossibilidade de realizar teste sorológico deve-se aplicar três doses da vacina em dias alternados. Em pessoas que receberam o esquema completo de vacinação de pré-exposição nunca será indicado o uso do soro anti-rábico^{13,14,23}.

A literatura médica relata nove casos que sobreviveram após o início dos sintomas sendo que destes apenas um foi devidamente comprovado. A concepção histórica de que a raiva causa uma encefalite viral invariavelmente letal tem sido contestada nos últimos anos com o relato da completa recuperação de três indivíduos após o início dos sintomas e previamente vacinados^{2,22}.

BIBLIOTECA
CCS/UFGA

2. OBJETIVO

Relato de um caso clínico de raiva humana com evolução fatal e
revisão bibliográfica para esclarecer algumas dúvidas dos profissionais de
saúde.

Revisão da literatura
Aspecto epidemiológico
Aspecto clínico
Aspecto terapêutico

Prof. Dr. H. J. ...

3. MATERIAIS

Os dados para este trabalho foram obtidos através do prontuário de L.H.M.B., internado na Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará no período de 14/09/98 à 15/09/98 e no Hospital Universitário João de Barros Barreto no período de 15/09/98 à 16/09/98.

Com a colaboração da seção de Zoonose do Instituto Evandro Chagas e do departamento de Epidemiologia da Secretaria de Saúde Pública do estado do Pará.

Revisão de literatura do período de 1986 à 1997 referente a raiva humana e animal, através do levantamento dos dados obtidos no serviço de comunicação bibliográfica da BIREME.

Os pais informam que há mais ou menos três dias da internação, a criança começou apresentar dor ao nível dos membros inferiores acompanhada de dificuldade para deambular, acordando no dia seguinte com dificuldade para abrir o olho esquerdo (ptose palpebral), visão dupla (diplopia), náuseas e vômitos alimentares, no terceiro dia evoluiu com cefaléia holocraniana de média intensidade e “rigidez de nuca”. Com esta sintomatologia foi encaminhado ao posto de saúde do bairro da Pedreira, sendo realizado punção lombar com resultado normal. Encaminhado ao Pronto-Socorro Municipal onde foi avaliado pela neuropediatra, apresentando ao exame clínico paresia nos membros inferiores e superiores, reflexo patelar normotivo e simétrico com ausência de rigidez de nuca com dor ao nível das pernas e braços, cefaléia holocraniana, diplopia e ptose

4.3. HISTÓRIA DA DOENÇA ATUAL

Rigidez de nuca e dificuldade para deambular.

4.2. QUEIXA PRINCIPAL

L.H.M.B., 7 anos, melanodérmico, sexo masculino, natural de Santo Antônio do Tauá/PA, procedente de Santo Antônio do Tauá. Matrícula: 262408. Data de internação: 14/09/98 (F.S.C.M.P.)

4.1. IDENTIFICAÇÃO

4. RELATO DE UM CASO

palpebral, sendo posteriormente encaminhado para a Santa Casa de Misericórdia do Pará, permanecendo internado por dois dias, onde foi admitido apresentando agitação psicomotora, rigidez de nuca, ptose palpebral bilateral e dores musculares generalizadas, sendo transferido para o Hospital Universitário João de Barros Barreto onde permaneceu internado por um período de 25 horas.

4.4. INTERROGATÓRIO COMPLEMENTAR

Condições de moradia

Reside em casa de madeira em precárias condições, com banheiro interno, água de poço para o banho e consumo, sem tratamento adequado.

Epidêmico

Há seis meses acolheram em casa cão “vadio”, que adoeceu e evoluiu para o óbito. Referem ainda que a criança permaneceu com o animal doente em seus braços.

Antecedentes Familiares

Mãe asmática, nega: diabetes melitos, hipertensão arterial sistêmica, neoplasia na família, tuberculose e doenças metabólicas.

Antecedentes Mórbitos Pessoais

Nasceu de parto cesariano, a termo, pesando 3200g, chorou ao nascer, evoluiu sem intercorrências no primeiro mês de vida e foi acometido de sarampo e caxumba aos três e quatro anos de idade, respectivamente.

Vacinal

Situação vacinal completa.

4.5. EXAME FÍSICO (14/09/98)

Paciente consciente, orientado, com fácies de dor, em bom estado nutricional, afebril, mucosas úmidas e normocoradas, anictérico, eupneico, com tipo de respiração costo-abdominal, acianótico, rigidez de nuca presente, sinal de Kernig presente, paresia dos membros inferiores e superiores. Abdomen plano, flácido, indolor a palpação superficial e profunda, fígado palpável ao nível do rebordo costal direito, bazo não palpável. AC: Bulhas cardíacas normofonética, ritmo cardíaco regular, em dois tempos, F.C. 80 bpm.

A.P.: murmúrio vesicular fisiológico sem ruídos adventícios. Ferimento ao nível do pé esquerdo com presença de secreção purulenta.

Peso: 22 kg.

4.6. EXAMES COMPLEMENTARES

Específicos:

1) Imunofluorescência da secreção salivar

Data: 15/09/98.

Resultado: positivo.

2) Impressão de córnea:

Data: 15/09/98.

Resultado: positivo.

3) Isolamento do vírus rábico através da inoculação em

camundongos recém-nascidos:

Data: 15/09/98.

Material: saliva.

Resultado: negativo.

Data: 17/09/98.

Material: encéfalo, em duas amostras.

Resultados: negativo nas duas amostras.

Inespecíficos:

Tabela I: Hemograma de L.H.M.B. no período de 13/09-15/09/98

Hemograma		Data	
	13/09	14/09	15/09
Hemácias	-	4620000	4730000
Hemoglobina	13.3	14	14.4
Hematócrito	40%	42%	43%
Leucócitos	13400	16500	8200
Segmentado	72%	74%	76%
Bastonete	2%	1%	1%
Linfócitos	24%	20%	23%
V.H.S.	-	24mm	-

Fonte: Prontuário registrado na F.S.C.M.P. com a matrícula 262408.

(Data 15/09/98): Glicemia 70, TGO 13, TGP 8, FA 99, CPK 67,6

• L.C.R.

(13/09/98): Aspecto límpido, incolor, coágulo ausente, glicorraquia 37mg/dl, proteínas 39 mg/dl, citometria 3 células/ml, 98% de mononucleares, 2% de polimorfonucleares, bacterioscopia negativa, pesquisa de BAAR negativa, pesquisa de criptococos negativa, cloretos (falta de kit para o exame).

• **Tomografia Computadorizada de Crânio**

(13/09/98): Laudo: Hemisférios cerebrais, cerebelares e troncos encefálicos com densidade parenquimatosa normais. Sulcos e giros corticais de aspecto normal. Ventriculos laterais, terceiro e quarto ventriculos com topografia, morfologia, dimensões e densidade normais, Cisternas basais e de aspecto anômico. Estruturas medianas normopositionadas. Não se observa processo expansivo supra ou infra tentorial ou bloqueio extra axial.

• **Ressonância Magnética Crânio Encefálica**

(15/09/98): Laudo: Estruturas infratentoriais sem anormalidades. Tronco cerebral anômico. Sistema ventricular normal. Parenquima cerebral de morfologia e sinal normal, havendo boa relação entre a substância branca e a substância cinzenta. Giros cerebrais sem anormalidades. Linha mediana bem centrada. Conclusão: R.M.N. normal.

• **Anatomopatologia macroscópica (da necropsia):**

S.N.C: Encefalo com superficie externa com edema, leptomeninges congestas e duramáter, seio venoso sagital, vasos da base e medula normais.

Sistema vascular normal.

Sistema respiratório: Traquéia e brônquios extrapulmonares com leve conteúdo hemorrágico, mucosa rosada. Líquidos pleurais em quantidade usual, pleuras normais. Pulmões com superficie externa lisa, sendo mais avermelhada e com poucos crepantes nas bases. Vasos normais.

No segundo dia de internação o paciente manteve o mesmo quadro clínico e, na avaliação da neuropediatria o paciente encontrava-se em péssimo estado geral, com intensa fotofobia e sialorréia, não aceitando líquidos, mialgias generalizadas, alucinações visuais (“afirma que um gato de duas cabeças queria pegá-lo”) e agitação psicomotora, não apresentando aerofobia

A partir do primeiro dia de internamento (F.S.C.M.P.) o paciente evoluiu apresentando-se consciente, com agitação psicomotora, mialgias generalizadas, cefaléia, ptose palpebral à esquerda, deglutindo líquidos sem dificuldades, com diminuição da força muscular dos membros inferiores e preservada nos membros superiores e com funções de eliminação normais. Ao exame físico, tinha uma ausculta cardíco-pulmonar normal e abdome sem alterações, apresentando lesão pustulosa ao nível do calcanhar esquerdo. Na avaliação da neuropediatria o paciente apresentou piora do estado geral, prostração, dores generalizadas que pioravam com a manipulação, sensibilidade aumentada, rigidez de nuca, ptose palpebral bilateral, pupilas isocóricas e fotorreagentes de diâmetro normal, temperatura corpórea de 38°C, com fotofobia, sialorréia, tomando líquidos sem dificuldades.

4.7. EVOLUÇÃO CLÍNICA

ID: Doença básica provável: encefalite rábica.
Consequência da doença básica: edema pulmonar discreto, congestão peri-visceral.
Causa imediata do óbito: provável encefalite rábica.
Outros achados: ascaridíase, espessamento meningeal discreto e ferida recente no calcanhar esquerdo.

até o momento do exame. No mesmo dia, foi transferido para o H.U.J.B.B. já com a impressão diagnóstica de raiva humana.

Admitido às 18:30 horas consciente, orientado, obnubilado, com flacidez muscular dos membros, pupilas midriáticas e fotorreagentes, com dificuldade para deglutar e no exame do fundo de olho apresentando vasos simétricos congestos e papila sem edema. Feito punção lombar com obtenção de líquor de aspecto claro e normotenso. Às 19:30 horas apresentava-se obnubilado, com respiração irregular, flacidez muscular, não conseguindo deglutar e deambular, sendo solicitada transferência para o C.T.I. Paciente admitido no C.T.I. às 7:00 horas do dia 16/09/98, apresentando-se obnubilado, com sialorréia importante, ptose palpebral bilateral. Transferido para o isolamento em estado grave, sonolento, respondendo a solicitações verbais, com rigidez de nuca, trismo e contraturas musculares leves e esporádicas, hipotonia de membros, dispnéico, acianótico e com sialorréia. Evoluiu para apnéia por paralisia da musculatura respiratória, indo a óbito por parada cardio-respiratória irreversível às 19:25 h.

4.8. TRATAMENTO

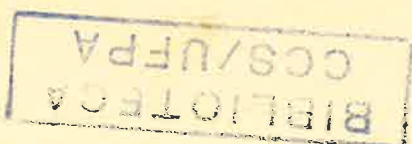
1. Ampicilina, 100 mg/kg/dia, durante dois dias (F.S.C.M.P.), como tratamento de uma possível meningite;
2. Soro anti-rábico heterólogo, 300 UI, em dose única, no quinto dia de evolução (H.U.J.B.B.), como a medicação específica de combate a doença;
3. Hidratação venosa contínua, benzodiazepínicos e sintomáticos, como tratamento de suporte.

5. DISCUSSÃO

O presente trabalho relata um caso de raiva, ocorrido em uma criança, proveniente do interior do estado, com história de contato com um cão provavelmente raivoso. Na maioria dos casos o mecanismo de infecção mais comum é representado pelas mordeduras, que em média apresenta um risco de 5 a 80% de transmitir a doença, cerca de cinquenta vezes maior que se houver apenas lambedura (excluindo-se mucosas), cujo risco é de 0,1 a 1%. Atribui-se a este caso, devido a ausência do relato de agressão pelo animal, a transmissão da doença a contaminação direta por lambedura de feridas ou mucosas¹³.

O paciente provém de uma região que, segundo a vigilância epidemiológica, desde 1980 não tem notificação de casos de raiva humana, representando, provavelmente um caso isolado da doença. A raiva é classicamente descrita na literatura com um período de incubação em média de um a três meses, que poderá se estender até vinte e três meses, dependendo, principalmente, da proximidade entre o foco de inoculação e o sistema nervoso central.

No caso em questão, após um período de incubação de seis meses, o paciente veio manifestar sintomatologia típica da doença, caracterizada por um pródromo de dois dias e uma fase paraltico-excitativa de três dias, marcados principalmente por fotofobia, hidrofobia, sialorréia, paralisia flácida ascendente e rigidez de nuca, culminando em êxito letal por parada respiratória irreversível. O tempo de evolução (cinco dias) confirma o caráter agudo e progressivo da doença.



A presença de rigidez de nuca poderia ter sido falsamente interpretada e sua verdadeira origem estaria relacionada com uma hipertonia muscular localizada, porém foi observada em alguns casos de raiva¹⁶.

Os exames laboratoriais realizados durante as internações, evidenciaram moderada leucocitose com predomínio de polimorfo nuclear neutrófilos e normalidade nos outros exames, não acrescentando importância no diagnóstico definitivo, porém de importância no acompanhamento do tratamento de suporte. O leucograma na doença apresenta-se com intensa leucocitose, com neutrofilia e desvio a esquerda²³.

O diagnóstico da doença no paciente *in vivo*, numa primeira amostra, foi positivo com a imunofluorescência da saliva e da impressão de córnea, porém, com a finalidade de confirmar o diagnóstico, tentou-se isolar o vírus rábico através da inoculação em camundongos recém-nascidos de material rábico através da inoculação em camundongos recém-nascidos de material encefálico *pós-mortem* e de partículas virais contidas na saliva, o que não foi possível mostrando resultados negativos. Apesar disso, o fracasso do isolamento do vírus a partir da saliva não descarta a possibilidade da doença rábica, uma vez que o vírus da raiva é intermitentemente eliminado pela saliva, e que, em contato com a ptialina é rapidamente inativado^{6,23}.

Segundo dados fornecidos pelo Instituto Evandro Chagas, a inoculação em camundongos recém-nascidos de material encefálico para o isolamento do vírus, nos últimos anos, vem apresentando uma sensibilidade em torno de 95% e especificidade de 97%, demonstrando uma discordância entre os resultados positivos da imunofluorescência e impressão de córnea e o negativo da inoculação intracerebral em camundongos recém-nascidos, Na havendo a possibilidade de um dos resultados estar prejudicado. Na inoculação intracerebral pode ter ocorrido um falso negativo devido ao tempo prolongado (aproximadamente 12 horas) entre a morte do paciente e o encaminhamento do material para a análise, e pela possibilidade de inativação

da partícula viral por agentes físicos e químicos. Já na imunofluorescência da impressão de córnea, através de uma reação cruzada provocada pela grande quantidade de proteínas existentes nesta região do globo ocular o resultado falso positivo pode ocorrer^{17,23,24}.

Ao exame macroscópico observa-se congestão e edema do encéfalo, da medula espinhal e das leptomeninges, podendo ainda ser observado congestão da mucosa laríngeo-traqueo-brônquica e gastrointestinal. O pulmão pode estar congesto. No caso em questão, os achados macroscópicos da necropsia do sistema nervoso central evidenciaram edema e congestão do encéfalo e das leptomeninges respectivamente, não diferindo substancialmente das alterações encontradas em outras encefalites. A presença de discreto edema pulmonar à macroscopia poderia estar relacionado a fase centrífuga da doença caracterizada pela disseminação sistêmica do vírus e habilidade de se multiplicar nos pulmões e outros tecidos do trato respiratório. O acúmulo de líquidos nos pulmões também poderia ocorrer devido a paralisia respiratória irreversível^{3,4,13,16,23}.

Segundo informações do setor de anatomopatologia do I.E.C. a análise histopatológica do material cerebral, ficou prejudicada, devido não ter sido conservado de forma adequada para o exame, sendo o gelo, o único conservante utilizado.

O tratamento de suporte realizado inicialmente, consistiu no monitoramento contínuo, hidratação venosa, antibióticoterapia, analgésicos e sedativos. Uma vez que não há terapêutica específica de eficácia comprovada, os tratamentos empregados devem ser de combate as principais complicações da doença, representadas pela infecção, distúrbios hidroeletrólíticos e das trocas gasosas, objetivando prolongar a vida do paciente ao máximo. Na vigência de sinais de irritação meníngea levantou-se a hipótese diagnóstica de meningite, sendo instituído a antibióticoterapia, apesar do exame do líquor, da

tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética do crânio apresentaram-se sem alterações.

Foi utilizado no quinto dia de doença após confirmação por imunofluorescência, como medida específica de combate a doença, soro heterólogo específico. Os resultados de sua utilização não estão bem definidos e não há relato na literatura de boa resposta terapêutica após o início dos sintomas.

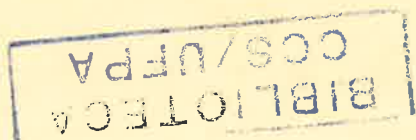
Apesar dos exames laboratoriais de confirmação diagnóstica apresentarem-se negativos a doença mostrou uma história natural de caráter clássico dos casos de raiva humana descritos na literatura médica.

6. CONCLUSÃO

1. O caso é de raiva urbana humana, transmitida por cão doente, tomando por base os antecedentes epidemiológicos e a história clínica, compatível com os casos de raiva encontrados na literatura médica.
2. O tratamento específico instituído após o início dos sintomas apresentou-se ineficaz, mostrando que a soro-vacinação continua sendo a melhor forma de controle da doença no homem.
3. Apesar da impressão diagnóstica de raiva, o paciente foi transferido para o C.T.I., o que é contra-indicado, pois o enfermo deve permanecer isolado em ambiente sem correntes de ar, luz e ruídos, além dos cuidados com a manipulação.^{ref}
4. É importante ressaltar a dificuldade em preencher um dos requisitos fundamentais críticos, para o sucesso da terapia anti-rábica, que reside no tratamento precoce. A precariedade dos serviços de saúde pública e o desconhecimento pela maioria dos médicos dos sintomas iniciais da doença impedem o diagnóstico precoce e, consequentemente, o tratamento precoce.
5. Apesar dos avanços tecnológicos e científicos, a evolução natural da doença após o início dos sintomas permanece inalterada.

ABSTRACT

The hidrophobia is an acute infectious sickness. The mammal specially carnivorous is the most important transmitter of this disease. The development countries have the greatest rate of the victims. The hydrophobia is a lethal disease. This work consists of a presentation and discussion about a case of humane hydrophobia. The patient L.H.M.B. was a boy, seven years old, from Santo Antônio do Tauá/PA, Brazil, died ascendant paralysis after five days. By immune-fluorescence of the saliva and cornea-impression the diagnostic have confirmation. As specific treatment the patient had 300 UI of heterologous serum anti-hydrophobia in single dosage. The authors realised a bibliography revision and noted, being a lethal disease, the prophylaxis only is more action to be taken in this case.



7. BIBLIOGRAFIA

1. ALVAREZ, E., RUIZ, A., *La Situación de la Rabia en América Latina* 1990-94, Bol. Oficina Sanit. Pan., Nov., 1995, v. 5, n. 119, p. 291-304.
2. AMATO NETO, V., BALDY, J. L. S. *Doenças transmissíveis*, 3ª ed. ed. Sarvier, 1991, p. 725-35.
3. BRASILEIRO FILHO, G., PITTELLA, J. E. H., PEREIRA, F. E. L., BAMBIRRA, E. A. B., BARBOSA, A. J. A., *Bogliolo: Patologia*, 5ª ed., ed. Guanabara, 1994, p. 765.
4. COTRAN, R. S., KUMAR, V., ROBBINS, S. L., ROBBINS *Patologia Estrutural e Funcional*, 4ª ed., ed. Guanabara, 1991, p. 1115.
5. DAMIAN, R. F., IBARRA, F. J., GARCIA, L. A., *Profilaxis antirrabica postexposición em mujeres gestantes*. Revista de Ginecología y Obstetricia de México, 1994, v. 62, p. 13-16.
6. DELLEPIANE, N. I., DIAZ, A. M., *La Rabia: Principales características del agente etiológico y de la enfermedad*. Revista Argentina de Microbiología, 1986, v. 18, n. 2, p. 83-95.

Referencia Bibliográfica

7. GERMANO, P. M. A., SILVA, E. V. da, SUREAU, P., *Determinação do perfil antígeno de três cepas de vírus rábico isoladas no Brasil, através da técnica dos anticorpos monoclonais antinucleocapside.* Revista da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootécnica da Univ. de São Paulo, 1987, v. 25, n. 2, p. 199-205.
8. GERMANO, P. M. L., *Avanços da pesquisa da raiva*, Rev. Saúde Pública, 1994, v. 28, n. 1, p. 86-91.
9. GOMEZ, B. F., *Vacinas antirrábicas humanas.* Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría, Jan/Mar, 1991, v. 54, n. 1.
10. GUINTO, G., FLIX, I., RIVAS, A. Um Caso de Encefalitis Rábica de Larga Evolution: Correlacion Clínico Patológica. Revista Gac. md. Mx., Mar./Abr., 1995, v. 2, n. 131, p. 223-8.
11. INSTITUTO EVANDRO CHAGAS. *Relatório Quinquenal 1991-95*, Belém, 1995, 5 p.
12. LA SITUACIÓN DE LA RABIA EN AMÉRICA LATINA DE 1990-94, *Bol. Oficina Sanit. Panam.*, n 119, v 5, p 451-56, 1995.
13. LEÃO, R. N. Q., *Doenças infecciosas e parasitárias. Enfoque Amazônico*, 1997, RJ, Editora Cejup, 1ed., p. 377-94.
14. OJEDA, C. R. M., PORRAS, M. H., *Revisión bibliográfica de la rabia.* Acta Pediátrica de México, Jul/Ago, 1996, v. 17, n. 4, p. 209-13.

