

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

CASOS DE ENCEFALITES VIRAIS E SÍNDROME DE GUILLAIN BARRÉ EM  
PACIENTES INTERNADOS NO HUIBB NO PERÍODO DE 2000 / 2005: POSSÍVEL  
CONFUSÃO DIAGNÓSTICA COM RAIVA PARALÍTICA TRANSMITIDA POR  
MORCEGOS.

JULIANA DE ARAÚJO BORGES  
LENÍZIO LIMA LELLIS  
LUCIANA SILVA DE PAULA

BELÉM-PARÁ

2007

JULIANA DE ARAÚJO BORGES

LENÍZIO LIMA LELLIS

LUCIANA SILVA DE PAULA

CASOS DE ENCEFALITES VIRAIS E SÍNDROME DE GUILLAIN BARRÉ EM  
PACIENTES INTERNADOS NO HUIBB NO PERÍODO DE 2000 / 2005: POSSÍVEL  
CONFUSÃO DIAGNÓSTICA COM RAIVA PARALÍTICA TRANSMITIDA POR  
MORCEGOS.

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado para obtenção do grau em  
Medicina pela Universidade Federal do  
Pará. Orientador (a): Rita Catarina  
Medeiros Sousa.

BELÉM-PARÁ

2007

JULIANA DE ARAÚJO BORGES

LENÍZIO LIMA LELLIS

LUCIANA SILVA DE PAULA

CASOS DE ENCEFALITES VIRAIS E SÍNDROME DE GUILLAIN BARRÉ EM  
PACIENTES INTERNADOS NO HUIBB NO PERÍODO DE 2000 / 2005: POSSÍVEL  
CONFUSÃO DIAGNÓSTICA COM RAIVA PARALÍTICA TRANSMITIDA POR  
MORCEGOS.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do grau em Medicina pela  
Universidade Federal do Pará. Orientador (a): Rita Catarina Medeiros Sousa.

Banca examinadora:

---

Prof(a). Rita Catarina Medeiros Sousa

---

Nome / Instituição

---

Nome / Instituição

Aprovado em: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Conceito: \_\_\_\_\_

## AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer a todos os professores e seu estímulo contínuo em busca do conhecimento.

Não poderíamos deixar de agradecer aos funcionários da instituição a que pertencemos – Universidade Federal do Pará e Faculdade de Medicina e Cirurgia do Pará.

Agradecemos aos membros das instituições que proporcionaram a obtenção de informações de grande valia, tais como o Instituto Evandro Chagas e a Secretaria de Saúde do Estado do Pará.

Somos gratos ao Hospital Universitário João de Barros Barreto, sede de nossa pesquisa, e à Divisão de Arquivo Médico e Estatístico – e seus funcionários, por disponibilizar os prontuários utilizados no trabalho.

Agradecemos à Dra. Rita Catarina Medeiros Souza pela confiança na função de orientadora, além de sua paciência e perspicácia.

Além disso, não poderíamos deixar de agradecer aos pais, pelo incentivo e pelos conselhos durante os momentos de incerteza e dúvida.

Foi imprescindível a presença dos irmãos, amigos e companheiros, além do seu apoio nos momentos árdus e as palavras de incentivo e carinho.

Nos sentimos gratos a todos os que puderam tornar esta monografia realidade e que puderam ensinar o verdadeiro significado de um trabalho em grupo.

“Quanto aos mortos, Deus os ressuscitará.”

Qu'ran, S.6:36 (Corão)

“Temer a Deus e obedecer seus mandamentos; este é o dever do homem.”

Eclesiastes 12:13

## RESUMO

Entre os meses de março e maio de 2004, ocorreram no Estado do Pará, nos municípios de Portel e Viseu, 21 casos de raiva humana transmitidos por morcegos. O quadro clínico da doença foi caracterizado por uma forma paralítica, sem sinais e sintomas mais sugestivos da raiva do tipo furiosa, tais como delírios, alucinações, hidrofobia e aerofobia. Sabe-se que a raiva animal transmitida por morcegos, especialmente em bovinos, vem ocorrendo nos últimos dois anos em diversas localidades no Pará. Como outras doenças humanas de origem infecciosa e de apresentação clínica semelhante são causas frequentes de internação no Hospital Universitário João de Barros Barreto, questionou-se a ocorrência de casos de raiva humana na sua forma paralítica há mais tempo no estado que tenham sido confundidos com outras afecções do Sistema Nervoso Central e Periférico. O objetivo do trabalho visou caracterizar clínica e epidemiologicamente os casos de raiva humana transmitidos por morcegos que foram internados no Hospital Universitário João de Barros Barreto em 2004, comparando os resultados obtidos com aqueles encontrados entre os pacientes com diagnóstico de Síndrome de Guillain Barré e encefalites virais internados no mesmo hospital entre os anos de 2000 a 2005, na tentativa de identificar possíveis casos de raiva humana na sua forma paralítica que tenham sido diagnosticados como outra doença de quadro clínico semelhante. Nove casos de raiva paralítica foram descritos, oito procedentes de Portel e um de Viseu, todos ocorridos em 2004, nos quais predominou febre persistente, parestesia e paralisia assimétrica, de caráter ascendente de membros inferiores, retenção urinária e constipação intestinal. Laboratorialmente, os achados mais importantes foram leucocitose com neutrofilia, além de pleocitose de baixa a moderada no líquido cefalorraquidiano e hiperproteínoorraquia. Dos quatro casos de Síndrome de Guillain Barré, três poderiam ser enquadrados como suspeitos de raiva, seja pelo tempo curto de doença, seja pela clínica com febre, desorientação e até sialorréia. Nos 23 casos de encefalite / meningoencefalite estudados, vários rotulados como meningite ou meningoencefalite bacteriana ou purulenta, a etiologia bacteriana permaneceu interrogada, sem esclarecimento diagnóstico. Somente oito pacientes apresentaram tempo de doença mais prolongado (mais de três semanas), sem suporte ventilatório, o que fala contra o diagnóstico de raiva, doença de evolução mais rápida, de uma a duas semanas. Dois pacientes tinham história de agressão por animal poucas semanas antes da doença. Assim, pelo menos 15 pacientes, com clínica de encefalite / meningoencefalite, com presença de febre, desorientação, retenção urinária,

alguns com constipação intestinal e até sialorréia, entre outros sinais e sintomas também freqüentes na raiva, deveriam ter o diagnóstico de encefalite pelo vírus rábico interrogado, com investigação diagnóstica para a mesma. Este trabalho sugere que a ocorrência de raiva humana possa ser mais elevada do que o notificado até então, sendo importante a vigilância de casos de Síndrome de Guillain Barré e encefalites / meningoencefalites de evolução fatal, em dias ou poucas semanas, sem causa esclarecida.

Palavras-chave: Encefalites, Síndrome de Guillain Barré; Raiva humana.

## ABSTRACT

Between the months of March and May of 2004, had occurred in the state of Pará, in the cities of Portel and Viseu, 21 cases of human rabies transmitted by bats. The clinical findings of the illness were characterized by the paralytic form, without suggestive signals and symptoms of the classic rabies, such as deliriums, hallucinations, hydrophobia and aerophobia. Animal rabies transmitted by bats, especially in bovines, comes occurring in the last two years in diverse localities of the State of Pará. As other human illnesses of similar clinical presentation they are frequent causes of internment in the School Hospital João of Barros Barreto, it was questioned occurrence of human rabies in its paralytic form has more time in the state that have been confused with other diseases of the central and peripheral nervous system. The objective of the work aimed at to characterize the cases of human rabies transmitted by bats that had been interned in the School Hospital João of Barros Barreto in 2004, comparing the results gotten with those findings between the patients with Guillain Barré Syndrome and encephalitis interned in the same hospital in the last five years, in the attempt to identify to possible cases of human rabies in its paralytic form that have been diagnosed as another illness of similar clinical findings. Nine cases of paralytic form of rabies disease had been described, eight originating of Portel and one of Viseu, all occurrences in 2004, in which predominated persistent fever, paresthesia and ascendent anti-symmetrical paralysis of inferior members, urinary retention and intestinal constipation. The most important findings in exams had been leukocytosis with neutrophily, beyond pleocytosis of low moderate. Of the four cases of Guillain Barré Syndrome, three could be fit as suspected of rabies, either for the short time of illness, either for the clinic with fever, disorientation and until sialorrea. In the 23 cases of encephalitis / meningoencephalitis studied, several framed as bacterial or purulent meningoencephalitis, the bacterial etiology remained questioned, without disgnostic clarification. Eight patients had only presented drawn out time of illness (more than three weeks), without ventilatory support, what it speaks against rabies diagnosis, illness of faster evolution, of one two weeks. Two patients had history of aggression for animal few weeks before the illness. Thus, at least 15 patients, with clinic of encephalitis / meningoencephalitis, presence of fever, disorientation, urinary retention, some with intestinal constipation and until sialorrea, among others also frequent signals and symptoms in rabies disease, must have the diagnosis of encephalitis for the questioned rabies virus, with diagnostic inquiry for the same one. This work suggests that the

occurrence of human rabies can more be raised of what the notified one until then, being important the monitoring of Guillain Barré Syndrome and encephalitis / meningoencephalitis cases of fatal evolution, in days or few weeks, without clarified cause.

**Key Words:** Encephalitis; Guillain Barre Syndrome; Human rabies.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Fig. 1: Imagem de um lissavírus típico, seu formato de projétil, além da estrutura do genoma e antígenos virais (RUPPRECHT, 2002, p.330) – Pág. 18.

Fig. 2: Morcego hematófago e seus dentes pequenos, que após o contato com seres humanos geram lesões discretas (RUPPRECHT, 2002, p.336) – Pág. 25.

Fig. 3: Habitações típicas na região do Rio Acuty-Pereira, em Portel (A) e na região de Curupati, em Viseu (B) (ROSA, 2006, p.1201) – Pág. 31.

Fig. 4: Amostra de cérebro humano de paciente com raiva utilizando técnica de imunofluorescência direta, evidenciando inclusões virais de cor esverdeada (RUPPRECHT, 2002, p.337) – Pág. 38.

Fig. 5: Estudo histopatológico de amostra de cérebro humano de um paciente com raiva através da técnica de hematoxilina-eosina. É importante notar as inclusões intracitoplasmáticas ovais nos neurônios, chamadas de Corpúsculo de Negri (RUPPRECHT, 2002, p.337) – Pág. 39.

## LISTA DE ABREVIATURAS

°C: Grau Celsius

ADH: Hormônio antidiurético

ALT: Alanina Aminotransferase

AST: Aspartato Aminotransferase

CDC: Centro de Controle e Prevenção de Doenças

CEME: Central de Medicamentos

CMV: Citomegalovírus

DAME: Divisão de Arquivo Médico e Estatístico

dL: Decilitro

EBLV: European Bat Lyssavirus (Lissavírus do morcego europeu)

EUA: Estados Unidos das Américas

GGT: Gama Glutamil Transferase

HUJBB: Hospital Universitário João de Barros Barreto

IFD: Imunofluorescência direta

IFI: Imunofluorescência indireta

IFN-  $\alpha$ : Interferon- $\alpha$

Kg: Quilograma

LCR: Líquido cefalorraquidiano

MA: Maranhão

mg: Miligrama

ml: Mililitro

mm<sup>3</sup>: Milímetro cúbico

mm/h: Milímetros por hora

MMII: Membros inferiores

MS: Ministério da Saúde

nAChR: Receptor nicotínico de acetilcolina

NCAM: Molécula de adesão de célula neuronal

nm: Nanômetro

NUEPI: Núcleo de Epidemiologia

OMS: Organização Mundial de Saúde

OPS: Organização Pan-Americana de Saúde

PA: Pará

PCR: Polymerase Chain Reaction (Reação em Cadeia mediada pela Polimerase)

PMN: Polimorfonucleares

PNPR: Programa Nacional de Profilaxia da Raiva

PVC: Policloreto de vinila

RNA: Ácido ribonucléico

RNM: Ressonância Nuclear Magnética

SESPA: Secretaria de Saúde do Estado do Pará

SGB: Síndrome de Guillain Barré

SNC: Sistema Nervoso Central

SVS: Secretaria de Vigilância em Saúde

TMF- $\alpha$ : Fator de necrose tumoral- $\alpha$

UI: Unidades internacionais

V: Variante do vírus da raiva

## SUMÁRIO

|                                                     |    |
|-----------------------------------------------------|----|
| 1. INTRODUÇÃO .....                                 | 13 |
| 2. JUSTIFICATIVA.....                               | 15 |
| 3. OBJETIVOS .....                                  | 16 |
| 3.1 OBJETIVOS GERAIS .....                          | 16 |
| 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....                      | 16 |
| 4. REVISÃO DE LITERATURA.....                       | 17 |
| 4.1 HISTÓRIA DA RAIVA .....                         | 17 |
| 4.2 ETIOPATOGENIA DA RAIVA HUMANA .....             | 18 |
| 4.3 ECO-EPIDEMIOLOGIA DA RAIVA.....                 | 20 |
| 4.4 O MORCEGO COMO HOSPEDEIRO DO VÍRUS RÁBICO ..... | 25 |
| 4.5 AS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA RAIVA HUMANA ..... | 32 |
| 4.6 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA RAIVA .....         | 36 |
| 4.7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL .....                   | 39 |
| 4.8 TRATAMENTO .....                                | 41 |
| 4.9 MEDIDAS DE CONTROLE DA RAIVA .....              | 44 |
| 5. CASUÍSTICA E MÉTODOS .....                       | 46 |
| 5.1 TIPO DE ESTUDO .....                            | 46 |
| 5.2 PERÍODO DE REALIZAÇÃO .....                     | 46 |
| 5.3 POPULAÇÃO ALVO .....                            | 46 |

|                                         |    |
|-----------------------------------------|----|
| 5.4 TAMANHO DA AMOSTRA.....             | 46 |
| 5.5 PROCESSO DE OBTENÇÃO DE DADOS ..... | 46 |
| 5.6 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....         | 46 |
| 5.7 VARIÁVEIS A SEREM CONSIDERADAS..... | 47 |
| 5.8 ASPECTOS ÉTICOS .....               | 47 |
| 5.9 ANÁLISE DOS DADOS .....             | 47 |
| 6. RESULTADOS.....                      | 49 |
| 7. DISCUSSÃO .....                      | 63 |
| 8. CONCLUSÃO .....                      | 71 |
| REFERÊNCIAS.....                        | 72 |
| ANEXOS .....                            | 76 |

## 1. INTRODUÇÃO

A raiva humana é uma encefalite viral aguda, de evolução fatal, sendo causada por um vírus de RNA, neurotrópico, pertencente à família *Rhabdoviridae*, gênero *Lissavirus*. A transmissão viral se dá pela saliva de um animal infectado, especialmente através de mordida, cujos principais representantes são os mamíferos, como os carnívoros e os quirópteros, sendo os cães domésticos considerados os principais hospedeiros em meio urbano. Após o seu depósito em feridas, as partículas virais migram centrifugamente em direção ao Sistema Nervoso Central (SNC) e daí para as glândulas salivares e a córnea, por exemplo. A doença possui um período de incubação que varia de um a três meses e uma vez instalada, sua evolução até o óbito, tem duração de sete a 14 dias (RUPPRECHT, 2002, p.327).

As manifestações clínicas da doença são variadas, podendo, inclusive, ser inespecíficas nos estágios iniciais, o que pode dificultar o diagnóstico. O período prodrômico é caracterizado pela presença de mal estar geral e sintomas sugestivos de comprometimento de vários órgãos e sistemas. A análise do tecido cerebral para a detecção de inclusões virais intracitoplasmáticas constituiu o principal teste laboratorial em grande parte do século XX, até o advento do ensaio de imunofluorescência no final da década de 50 (TORDO, 1997, p.677).

O emprego de tratamento pós-exposição deve ser instituído na presença de contato com animal suspeito, além da administração de tratamento sintomático, enquanto que o emprego de vacinação pré-exposição é recomendado para profissionais de determinados setores, como enfermeiros, médicos, veterinários, entre outros (HEMACHUDHA, 2002, p.108).

Apesar do progresso relacionado ao controle da doença, a raiva humana ainda é considerada a maior zoonose e um grande problema de saúde pública mundial. Além disso, a doença não acomete uma população de risco, uma vez que atinge desde crianças até idosos, independente de sua situação econômica, política, religiosa e até geográfica (RUPPRECHT, 2002, p.327).

O contato de seres humanos com morcegos hematófagos e o risco de transmissão do vírus rábico são problemas freqüentes na América Latina que duram séculos. Nas últimas

décadas, o número de ataques associados à transmissão da doença tem aumentado, principalmente na região amazônica do Brasil e do Peru. A maioria dos ataques são decorrentes de mudanças no processo de produção local, como a movimentação de animais domésticos e rurais, exploração de ouro em garimpos, além da devastação da vegetação natural; processos estes que podem gerar alterações no ecossistema dos quirópteros, incluindo a espécie hematófaga *Desmodus rotundus*, resultando em mudanças no meio ambiente e no aumento no número de ataques a seres humanos (SCHNEIDER, 2001, p.1532).

No dia 23 de março de 2004, o Núcleo de Epidemiologia (NUEPI) da Secretaria de Saúde do Estado do Pará (SESPA) informou a Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde (MS) sobre a ocorrência de cinco óbitos com quadro clínico de encefalite viral e dois pacientes internados em estado grave com suspeita de Síndrome de Guillain Barré (SGB). Foram listados dez pacientes com manifestações de síndrome febril e que residiam na mesma localidade no município de Portel, origem dos relatos anteriores (WADA, 2004, p.2).

Após o episódio de Portel, foram descritos dois outros surtos de raiva humana transmitida por morcegos no Estado do Pará: o segundo no município de Viseu, que resultou em seis óbitos (somente dois confirmados laboratorialmente) no ano de 2004 e o terceiro na localidade de Augusto Corrêa, no ano de 2005, com a notificação de 15 casos da doença e posterior confirmação através de testes *postmortem* (SVS / MS, 2004; SVS / MS, 2005, p.1).

Em julho de 2005 foi identificada mais uma área de ocorrência de raiva humana transmitida por morcegos no município de Aurizona, zona rural de Godofredo Viana, no Estado do Maranhão, com 15 casos notificados até outubro de 2005 (SVS / MS, 2005, p.1).

A SGB, algumas encefalites virais e a forma paralítica da raiva humana compõem um grupo de patologias com determinadas características clínicas comuns. Tais patologias são causas frequentes de internação no Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB), portanto é necessário questionar a presença de casos de raiva humana na sua forma paralítica há mais tempo no Estado do Pará, os quais tenham sido confundidos com outras afecções do SNC e periférico.

## 2. JUSTIFICATIVA

Doenças infecto-contagiosas de diversas etiologias ocorrem na região amazônica, muitas das quais de notificação compulsória aos órgãos de saúde pública, como é o caso da raiva humana. Com a diminuição da raiva canina no continente americano nos últimos anos, o morcego vem se tornando um dos principais animais transmissores do vírus rábico, especialmente no Brasil. Durante muitos anos, foram notificados surtos isolados de poucos casos de raiva humana em várias regiões brasileiras. Entretanto, os recentes surtos ocorridos no Estado do Pará em 2004 e 2005 (municípios de Portel, Viseu e Augusto Corrêa) e no Estado do Maranhão em 2005, totalizando cerca de 60 casos humanos, demonstram a presença de um sério agravo de saúde pública na região amazônica. Como o vírus rábico proveniente de morcegos determina, em geral, a raiva clássica do tipo paralítica, ou mesmo formas completamente atípicas, a doença pode ser facilmente confundida com diversas outras nosologias que ocorrem na Amazônia. Diante disso, é fundamental descrever a clínica da raiva transmitida por morcegos, diferenciando-a de outras doenças com quadro muito semelhante. O estudo dos casos ocorridos nos municípios de Portel e Viseu, no Estado do Pará, que foram internados no HUIBB em Belém, em 2004, contribuirá para um melhor conhecimento da doença no que concerne seus aspectos clínicos e epidemiológicos. A revisão de prontuários de pacientes vítimas fatais de doenças neurológicas sem causa definida, as quais cursam com quadro clínico semelhante à raiva paralítica, tais como SGB e encefalites / meningoencefalites, poderá alertar para a possível ocorrência de raiva humana na sua forma paralítica fora do surto declarado em Portel e Viseu em 2004.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1) OBJETIVO GERAL

Verificar, através da pesquisa em prontuários de pacientes com encefalite / meningoencefalite viral ou SGB, cuja evolução foi fatal, a possível ocorrência de raiva paralítica entre janeiro de 2000 e junho de 2005 no HUIBB.

#### 3.2) OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Descrever dados demográficos de pacientes com diagnóstico de raiva humana, SGB e encefalites / meningoencefalites, que evoluíram a óbito, internados no HUIBB no período de janeiro de 2000 a junho de 2005.

Descrever o quadro clínico-laboratorial de todos os pacientes com diagnóstico de raiva humana, SGB e encefalites / meningoencefalites ocorridos no período de janeiro de 2000 a junho de 2005, que foram internados no HUIBB e evoluíram a óbito.

Comparar os dados clínico-laboratoriais e epidemiológicos obtidos dos casos de SGB e de encefalites / meningoencefalites com aqueles das vítimas de raiva humana transmitida por morcego ocorridos no mesmo período do estudo.

## 4. REVISÃO DE LITERATURA

### 4.1) HISTÓRIA DA RAIVA

A raiva é uma das doenças infecciosas mais antigas do mundo, relacionada ao surgimento da civilização, ao crescimento das cidades, além da domesticação e do deslocamento de animais. Existem relatos da Mesopotâmia e do Egito, do século XXIII a.C., envolvendo pessoas que desenvolveram uma doença após a mordida de um animal considerado “louco”. As manifestações clínicas decorrentes dessa patologia eram vistas como violentas, daí a origem do termo “raiva” (RUPPRECHT, 2002, p.328).

A origem da doença animal se dava ao estresse relacionado a fome, sede, calor e eventos celestiais, idéia essa que persistiu até o início do século XX. Somente na segunda metade desse período é que houve progressos quanto à compreensão da doença, sua taxonomia, definição e confirmação diagnóstica. Nos séculos XV e XVI, o Mercantilismo promoveu a disseminação mundial da doença, pois as grandes embarcações transportavam animais que sobreviviam a longas viagens (RUPPRECHT, 2002, p.328). Relatos de 1527, época da colonização das Américas por espanhóis, relacionam doenças fatais em seres humanos e animais com mordidas de morcegos (LOPEZ, 1992, p.408).

A base do diagnóstico da doença foi constituída a partir de descrições clínicas até o advento da microscopia ótica. Em 1903, Negri detectou inclusões citoplasmáticas, denominando-as de Corpúsculos de Negri. Embora essas inclusões tenham sido reconhecidas como diagnóstico em 1913, sua composição viral só foi elucidada com o desenvolvimento da microscopia eletrônica (DIETZSCHOLD, 2001, p.1138).

A pesquisa de Louis Pasteur constituiu o trabalho mais detalhado da história da raiva, incluindo a criação de conceitos e observações experimentais para a criação da vacina, que tornou a profilaxia anti-rábica aceitável em todo o mundo no início do século XX (DIETZSCHOLD, 2001, p.1138).

A profilaxia pós-exposição, formada pela combinação do soro e da vacina anti-rábica, foi introduzida em 1889 por Babes e constitui até hoje o padrão recomendado para exposições ao vírus da raiva. Na década de 60 foram criadas vacinas mais eficientes e seguras a partir de células diplóides de origem humana, sendo largamente utilizadas até os

dias atuais, apesar de algumas implicações de origem econômica (DIETZSCHOLD, 2001, p.1138).

Outros avanços tecnológicos permitiram o diagnóstico imediato da doença, eliminando inclusive a necessidade de confinamento animal, podendo ser citada a imunofluorescência direta (IFD) e métodos de biologia molecular, sendo que o primeiro constitui um método rápido, sensível, específico e pouco dispendioso (RUPPRECHT, 2004, p.282).

#### 4.2) ETIOPATOGENIA DA RAIVA HUMANA

A ordem dos *Mononegavirus* é caracterizada pela presença de um único filamento de RNA, não-segmentado, de polaridade negativa, formada atualmente por quatro famílias: *Filoviridae*, *Paramyxoviridae*, *Bornaviridae* e *Rhabdoviridae* (RUPPRECHT, 2002, p.329). Esta última é composta por mais de 175 representantes, isolados tanto de plantas quanto de animais. Estes vírus são envelopados, com o formato de bala de revólver, com aproximadamente 100 a 430 nm de comprimento e 45 a 100 nm de diâmetro. A família *Rhabdoviridae* é constituída por quatro gêneros: *Vesiculovirus*, *Ephemerovirus*, *Novirhabdovirus* e *Lissavirus* (DIETZSCHOLD, 2001, p.1139).

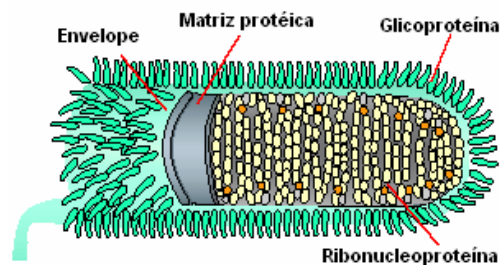


Figura 1: Imagem de um lissavírus típico, seu formato de projétil, além da estrutura do genoma e antígenos virais (RUPPRECHT, 2002, p.330).

O gênero *Lissavirus* engloba sete genótipos: o genótipo 1 corresponde ao vírus rábico clássico. Os genótipos 2 – 7 são próximos geneticamente do vírus rábico, encontrados especialmente em morcegos frugívoros ou insetívoros do Velho Mundo e da Oceania. O vírus rábico (genótipo 1) é ainda caracterizado em variantes antigênicas e genéticas, sendo, no Brasil, as variantes 2 (V2) e 3 (V3) características de cães e morcegos hematófagos (*Desmodus rotundus*), respectivamente. Alguns autores defendem a idéia de que a variante

3 (V3) pode ser encontrada nas espécies de morcegos frugívoros *Artibeus lituratus* do Brasil e Argentina, enquanto que estudos descrevem a V3 como característica de morcegos hematófagos e suas vítimas (FAVORETTO, 2002, p.94; WARRELL, 2004, p.959).

O Lissavírus do Morcego Australiano foi primeiro identificado em 1996. Esse representante possui semelhanças genéticas e sorológicas com o vírus da raiva, incluindo a identificação pela microscopia eletrônica do formato semelhante a um projétil. Apresenta entre 65 e 80 nm de diâmetro e 200 nm de comprimento. Sua distribuição vai da Austrália, provavelmente até a Ásia (WARRILOW, 2005, p.25).

Os membros do gênero *Lissavirus* são neurotrópicos, com capacidade de replicação no SNC de mamíferos (RUPPRECHT, 2002, p.329). Durante o período de incubação, o vírus pode sofrer replicação em células musculares ou ligar-se em terminações nervosas (WARRELL, 2004, p. 961). Após a entrada no nervo periférico, o vírus migra centripetamente pelos axônios neuronais em direção ao SNC, a uma velocidade estimada de 3 mm/h. A distribuição viral pelo líquido cefalorraquidiano (LCR) também pode contribuir para sua disseminação pelo SNC. Sua chegada na glândula salivar constitui a fase final da infecção, sendo um componente importante para a transmissão entre diferentes animais, e deles, para os seres humanos (DIETZSCHOLD, 2001, p.1146).

O vírus da raiva possui o formato de projétil, envolto por uma membrana lipídica, onde estão inseridas as proteínas de superfície. A estrutura genética viral é formada por cinco genes: o gene N, que codifica uma nucleoproteína, a qual envolve o RNA viral. O gene P, que produz uma fosfoproteína, importante em processos de transcrição, replicação e transporte axoplásmico. O gene M que codifica as proteínas da matriz e o gene G codifica o antígeno de superfície capaz de induzir resposta mediada por anticorpos. As características antigênicas deste constituem a base das vacinas veterinárias e humanas empregadas no tratamento da doença. Por fim, o gene L codifica uma RNA-polimerase (RUPPRECHT, 2002, p.330).

No SNC, o vírus da raiva pode ser encontrado em diversos órgãos e estruturas, tais como cérebro, cerebelo, bulbo, ponte e medula, apesar de que é no cérebro onde o vírus é melhor visualizado, em especial, no Corno de Amon do hipocampo, onde os Corpúsculos de Negri se destacam nas preparações histológicas fixadas ou frescas por imunofluorescência. Estas inclusões intracitoplasmáticas também podem ser observadas

com certa facilidade no córtex cerebral e cerebelar. Macroscopicamente, pode-se observar congestão e edema do cérebro e da medula espinhal. Do ponto de vista microscópico, as lesões causadas pelo vírus rábico no SNC é de uma encefalite, semelhante às outras encefalites virais, exceto pela presença dos corpúsculos de Negri, patognomônicos da doença, os quais apresentam-se de forma oval ou esférica, acidófilos, limitados por halo claro (REZENDE, 1997, p.386).

O mecanismo de patogênese viral pode ser resumido em três etapas: 1) Atingir um tipo celular específico, se ligar ao receptor e entrar na célula por endocitose; 2) Replicar, transcrever e traduzir seus produtos no citoplasma da célula hospedeira; 3) Formar novos vírions e, posteriormente, liberá-los da célula (RUPPRECHT, 2002, p.330). O principal fator que determina a doença fatal parece ser a disfunção neuronal conseqüente à inibição da síntese de proteínas necessárias à manutenção das funções neuronais (DIETZCHOLD, 2005, p.52).

A infecção rábica no SNC ativa a produção de citocinas, como o Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ), óxido nítrico e interferons; estes últimos podendo determinar alterações no hipocampo, sistema límbico, atividade elétrica cortical, eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e metabolismo de serotonina. A apoptose pode constituir um dos mais importantes mecanismos de defesa contra a disseminação viral, através da polimerização dos filamentos de actina, prevenindo assim seu transporte axonal (HEMACHUDHA, 2002, p.105).

A glicoproteína de superfície viral é a responsável pela fixação do vírus a receptores celulares específicos. A natureza destes permanece alvo de grande debate, entretanto, vários estudos têm indicado que o Receptor Nicotínico de Acetilcolina (nAChR) e a Molécula de Adesão de Célula Neuronal (NCAM) são prováveis receptores para o vírus rábico (DIETZSCHOLD, 2005, p.48).

#### 4.3) ECO-EPIDEMIOLOGIA DA RAIVA

A raiva é dividida didaticamente em quatro ciclos de transmissão: o ciclo urbano é caracterizado pela presença do vírus entre animais domésticos (cães e gatos); o ciclo rural possui como principal transmissor da doença o morcego hematófago, que entra em contato com animais de produção (suínos, bovinos, caprinos, entre outros); o ciclo silvestre

terrestre envolve animais como raposas, lobos e macacos; e o ciclo silvestre aéreo, presente entre morcegos, cuja importância é a manutenção do vírus e disseminação desse agente etiológico além de barreiras geográficas. O ciclo urbano é responsável por mais de 80% dos casos de raiva humana no mundo, seguido pelo ciclo aéreo, que responde por 6,5% das agressões (WADA, 2004, p.1).

A raiva distribui-se em todos os continentes, com exceção da Antártida. Os principais hospedeiros são os mamíferos, com destaque para os quirópteros e os carnívoros, incluindo cães, raposas, chacais, coiotes e esquilos. O cão é o maior reservatório e vetor, sendo responsável por cerca de 50.000 mortes humanas a cada ano. Os felinos também são importantes na transmissão do vírus, porém nem os domésticos, nem os selvagens funcionam como reservatórios eficientes (RUPPRECHT, 2002, p.330).

A infecção rábica causa em quase todas as espécies um quadro agudo fatal, porém pode haver a detecção de anticorpos para a doença em animais sadios, tais como, furões, gambás, guaxinins, raposas, lobos, hienas, chacais, além de morcegos frugívoros, insetívoros e hematófagos, alertando para a transmissão do vírus da raiva por animais assintomáticos. Alguns morcegos soropositivos para o vírus da raiva podem sobreviver por até três anos. A produção de anticorpos para a doença pode ser induzida pelo contato viral, sem o desenvolvimento de infecção, porém a detecção de RNA viral na saliva do animal é indicativo de infecção. A infecção crônica do hospedeiro determina, portanto, a replicação viral contínua com conseqüente excreção do agente (WARRELL, 2004, p.960).

Alguns países da Europa (Portugal, França, Espanha, Irlanda, Grã-Bretanha, Holanda e Bulgária), da Ásia (Japão) e das Américas (Uruguai, Barbados, Jamaica e Ilhas do Caribe) encontram-se livres do ciclo urbano da doença. Porém, o ciclo silvestre ainda permanece em alguns países da Europa (Inglaterra) e da América do Norte, incluindo Estados Unidos (EUA) e Canadá (GOMES e ARRUDA, 2005, p.606).

Os casos da doença nos EUA são raros, porém nas duas últimas décadas a incidência aumentou consideravelmente, assim como a forma de transmissão. Os principais agentes transmissores da maioria dos casos de raiva em seres humanos nos EUA e Canadá desde 1994 são os morcegos. As variantes virais presentes nos morcegos diferem genética e fenotipicamente das variantes caninas. Por exemplo, os espécimes transmitidos por morcegos são menos neurotrópicos, podendo infectar células neuronais e não neuronais,

tais como fibroblastos, enquanto que as variantes caninas têm tropismo pelo SNC, infectando predominantemente, neurônios. A capacidade de infectar células não neuronais na porta de entrada, como na pele, pode facilitar a infecção com um número pequeno de partículas virais, possivelmente explicando a gênese dos casos “críticos” da doença – exposições decorrentes de mordidas com marcas de dentes puntiformes na pele, enquanto a pessoa está dormindo. A presença de lesão e dor pouco significativas faz com que o potencial de infecção pelo vírus da raiva seja desprezado pelo indivíduo (DIETZCHOLD, 2004, p.648).

Os casos “críticos” da doença podem ser caracterizados como aqueles que não possuem exposição documentada ao animal infectado, apesar do trabalho extensivo de investigação. Com isso, é necessária a obtenção de informações com a família, amigos e conhecidos. A ausência desse relato não exclui a possibilidade de contato (MESSENGER, 2002, p.738).

Em certos países em desenvolvimento, muitos casos de raiva não são notificados, fazendo com que a doença seja considerada rara e de pouca importância por alguns profissionais da área da saúde, especialmente na Ásia (HEMACHUDHA, 2002, p.101). De fato, no continente asiático, cerca de 90% das mortes causadas pela raiva humana são decorrentes de mordidas de cães, e mesmo assim grande parte dos 25 milhões destes animais presentes na Índia não é imunizada. Em contraste, muitos casos da doença nos EUA decorrem do contato com animais silvestres, pois a transmissão canina foi erradicada através de programas de vacinação de animais domésticos. O controle da raiva neste país possui um orçamento em torno de 300 milhões ao ano; o mesmo não sendo observado na Índia, onde apenas 1% do Produto Nacional Bruto é gasto com saúde (THE LANCET NEUROLOGY, 2002, p. 73).

Em animais como cães e gatos, a eliminação de vírus pela saliva ocorre dois a cinco dias antes do aparecimento de manifestações clínicas, persistindo durante o curso da doença. Em geral, o animal morre cinco a sete dias após o surgimento de sinais e sintomas clínicos (GOMES e ARRUDA, 2005, p. 604).

A situação da raiva nos países em desenvolvimento pode ser explicada pela precária adesão aos programas de saúde locais, por razões culturais, religiosas e sociais. Atualmente, a raiva causa mais mortes no mundo do que os casos determinados pela febre

amarela, dengue e encefalite japonesa juntos. O deslocamento global de pessoas proporciona o aparecimento de casos em regiões onde a doença foi erradicada ou considerada antes inexistente (HEMACHUDHA, 2002, p.101).

Em 1983, a Organização Mundial de Saúde (OMS) introduziu um programa com o objetivo de eliminar a raiva urbana das principais cidades da América Latina até o ano 2000. Entre as décadas de 80 e 90, o número anual de casos de raiva humana caiu de 350 para menos de 114. A mortalidade específica pela raiva caiu de 1,3 para menos de 0,2 por milhão e a proporção de 414 cidades livres da doença aumentou de menos de 75% para mais de 80%. Esses resultados sugerem que a vacinação ampla da população canina na América Latina e outros lugares do mundo pode eliminar a raiva canina, pelo menos em áreas urbanas. A raiva transmitida por morcegos hematófagos, entretanto, em especial nas Américas, permanece um problema de saúde pública (DIETZSCHOLD, 2001, p.1152).

A susceptibilidade à infecção varia entre as diferentes espécies; por exemplo, apesar do uso freqüente como modelos experimentais de laboratório, roedores e lagomorfos não são importantes na epidemiologia da doença. Os pássaros também podem ser infectados experimentalmente, mas não há registros de casos nos últimos 20 anos (RUPPRECHT, 2002, p.331). Não é indicado o tratamento no caso de agressões causadas pelos seguintes roedores e lagomorfos (urbanos ou de criação): ratazana de esgoto (*Rattus norvegicus*), rato de telhado (*Rattus rattus*), camundongo (*Mus musculus*), cobaia ou porquinho-da-Índia (*Cavea porcellus*), hamster (*Mesocricetus auratus*) e coelho (*Oryetolagus cuniculus*) (GOMES e ARRUDA, 2005, p.616).

O principal meio de transmissão se dá pela mordida animal, sendo esta responsável por 99,8% dos 3.920 casos examinados no Instituto Pasteur entre 1927 e 1946. Outros contatos incluem a exposição transdérmica, o contato com membranas mucosas e a inalação de aerossóis. A entrada do vírus não é permitida em pele intacta (DIETZSCHOLD, 2001, p.1144). A via respiratória, a transmissão sexual, a via digestiva (em animal), a transmissão vertical também devem ser consideradas, embora com possibilidade remota (GOMES e ARRUDA, 2005, p.604).

Em 1956 e 1959, dois indivíduos morreram em função de raiva humana após sua entrada em cavernas habitadas por comunidades de morcegos, os quais pertenciam à espécie *Tadarida brasiliensis*, no México, mesmo sem nenhuma evidência de mordida ou

outro tipo de lesão. Com a suspeita da transmissão por aerossol, pesquisadores investigaram o potencial dessa via de contaminação, inclusive para habitantes de cavernas, como caninos, concluindo que essa possibilidade era viável. Isso, entretanto, em poucas cavernas dos EUA, muito ocupadas por colônias de morcegos e caracterizadas por serem extremamente úmidas, com elevada temperatura e pobre ventilação. Também foi sugerido que a elevada concentração de amônia e a abundância de ectoparasitas são barreiras naturais para a entrada de seres humanos nesses locais (MESSENGER, 2002, p.745).

O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA relatou no Texas, EUA, no ano de 2004 quatro casos de infecção pelo vírus da raiva em pacientes transplantados. Tais pacientes receberam vários órgãos (fígado, rins, pulmão e segmentos arteriais) do mesmo doador, o qual não havia recebido diagnóstico anterior de raiva humana. Os quatro evoluíram com rebaixamento do nível de consciência, obnubilação, coma e morte 50 dias após a realização do procedimento. Os sinais e sintomas clínicos desenvolveram-se 30 dias após o transplante. Não se sabe se o curto período de incubação nesses pacientes está relacionado à imunossupressão, à via de transmissão, ou ambos. O diagnóstico *post-mortem* dos envolvidos foi confirmado pelo CDC. O doador teve graves alterações mentais antes da sua morte, com diagnóstico de hemorragia subaracnóidea. Apesar do quadro neurológico não evidenciar a presença de infecção rábica, não se sabe ao certo o porquê desses sintomas não terem sido considerados como uma potencial contraindicação para a realização do transplante, principalmente pela possibilidade de infecção do SNC (DIETZCHOLD, 2004, p.648; SRINIVASAN, 2005, p.1103).

Ainda não se sabe de que maneira o agente se dissemina em órgãos, como fígado e rins, pois a infecção dos mesmos não se encaixa na teoria de transporte axonal retrógrado, isto é, dos terminais axonais para os corpos neuronais. Porém é evidente que existem formas alternativas de disseminação viral como, por exemplo, a infecção de órgãos sólidos por via hematogênica, teoria essa baseada em estudos que sugerem a capacidade do vírus em infectar macrófagos (DIETZCHOLD, 2004, p.648).

O desenvolvimento da doença depende também da localização, da gravidade da mordida, da espécie animal responsável pela exposição e da variante viral. Elevadas taxas de mortalidade ocorrem em vítimas de mordidas na cabeça e face (40 a 80%), valores intermediários envolvem mordidas nas mãos e nos braços (15 a 40%), enquanto que os menores valores (15 a 10%) são de mordidas nas pernas. Apesar do contato com cabeça,

face e pescoço resultarem em períodos de incubação mais curtos, todas as mordidas devem ser tratadas com a mesma urgência (KNIPE, 2001, p.9). Os acidentes em regiões próximas ao SNC (cabeça, face e pescoço) ou em locais muito inervados (mãos, polpas digitais e planta dos pés) são mais graves porque facilitam a exposição do SNC ao vírus. A lambertura de pele íntegra não oferece riscos, porém a de mucosas é grave, pois as mesmas são permeáveis ao vírus, mesmo quando intactas (GOMES e ARRUDA, 2005, p.614).

Quanto à profundidade, os acidentes podem ser classificados como superficiais (sem sangramento) ou profundos (com sangramento). Os profundos aumentam o risco de exposição do SNC, além de dificultarem os procedimentos de assepsia. Vale ressaltar que os ferimentos puntiformes são considerados profundos, mesmo não apresentando sangramento em alguns casos (GOMES e ARRUDA, 2005, p.614).



Figura 2: Morcego hematófago e seus dentes pequenos, que após o contato com seres humanos geram lesões discretas (RUPPRECHT, 2002, p.336).

#### 4.4) O MORCEGO COMO HOSPEDEIRO DO VÍRUS RÁBICO

Os morcegos constituem o reservatório primário da raiva em todos os continentes. Esses mamíferos abrigam seis dos sete genótipos de *Lissavirus* encontrados na natureza (exceção do vírus Mokola, genótipo 3), proporcionando a descoberta de uma grande diversidade de *Lissavirus* nestes animais em relação aos outros mamíferos (RUPPRECHT, 2002, p.332).

O vírus da raiva pode ser encontrado em morcegos hematófagos e não-hematófagos, sendo esses últimos responsáveis pela transmissão esporádica da doença. Há 70 anos, os representantes hematófagos são transmissores da doença em nove países da América

Latina, incluindo: Trinidad, Guiana, México, Brasil, Bolívia, Argentina, Suriname, Belize e Peru (SCHNEIDER, 1996, p.680).

A raiva está presente em mais de 50 espécies de morcegos não-hematófagos na América Latina. No Brasil, 27 espécies já foram encontradas infectadas com o vírus da raiva, incluindo representantes hematófagos, insetívoros, frugívoros e onívoros. A identificação do vírus na espécie de morcegos insetívoros *Molossus ater* no Brasil ocorreu em dois momentos: no Estado do Espírito Santo, Região Sudeste, em 1952 e no Estado da Bahia, Região Nordeste, em 1970. A espécie *Molossus ater* é muito encontrada no Brasil, tanto no meio urbano como no rural, principalmente em ocos de árvores, sob folhas de palmeiras e no interior de telhados de casas com forros de madeira (SILVA, 1999, p.626).

Na Europa, patologias semelhantes à raiva têm sido diagnosticadas desde 1954. Porém, através de análises genéticas e sorológicas foi possível identificar diferenças entre as variantes virais encontradas na Europa e nos EUA. Grande parte dos agentes virais isolados na Europa pertence aos genótipos 1 e 2 do Morcego Europeu – EBLV-1 e EBLV-2 (FOOKS, 2003, p.1030).

Tanto o EBLV-1 quanto o EBLV-2 foram responsáveis por 15 casos de raiva em morcegos entre os anos 1954 e 1984, distribuídos entre Alemanha (sete casos), Iugoslávia (três), Ucrânia (dois), Turquia (um), Grécia (um) e Polônia (um). Entre 1999 e 2001, foram diagnosticados 25.181 casos da doença em animais na Europa, 110 (0,44%) somente em morcegos (FOOKS, 2003, p.1032).

A principal via de transmissão da doença dos morcegos aos seres humanos se dá pela mordida do animal. Os morcegos são animais pequenos, promovendo o aparecimento de lesões discretas, as quais podem erradamente, não ser consideradas exposições em potencial à raiva, especialmente quando comparadas a mordidas de outros mamíferos maiores (RUPPRECHT, 2002, p.333). Em alguns casos, a ausência de uma história evidente de mordida exige a realização de um exame minucioso de possíveis marcas deixadas pelo animal (MESSENGER, 2003, p. 738).

Os primeiros relatos de ataques humanos e transmissão de raiva por morcegos nas Américas datam do início do século XVI. Os morcegos hematófagos ocupam um território que vai do norte do México até o norte da Argentina, incluindo as espécies *Diphylla*

*ecaudata*, *Diaemus youngi* e *Desmodus rotundus*. Os morcegos também podem transmitir diversas doenças a seres humanos, tais como arboviroses, tripanossomíase, leptospirose, riquetsiose, criptococose, brucelose, salmonelose e candidíase (SCHNEIDER, 2001, p.1532).

A ocorrência de ataques de morcegos hematófagos em seres humanos é comum em algumas regiões da América Latina. Porém, a presença de casos de raiva humana relacionados a esses mamíferos é rara. São descritas 1000 espécies de morcegos em todo o mundo, mas somente três são especializadas na obtenção de sangue de hospedeiros vertebrados e se encontram exclusivamente na América Latina. A espécie *Desmodus rotundus* é a mais comumente encontrada na América do Sul e Central, agredindo em maior escala mamíferos, incluindo o homem (SCHNEIDER, 1996, p.683).

As aves são mais freqüentemente agredidas por espécies mais raras de morcegos: *Diaemus youngi* e *Diphylla ecaudata*, que em alguns casos entram em contato com mamíferos. Portanto a maioria dos ataques a seres humanos é atribuída a morcegos hematófagos da espécie *Desmodus rotundus*, podendo ser explicada pela sua necessidade diária de ingestão de sangue (SCHNEIDER, 2001, p.1532).

A maioria das mortes nos EUA é causada por morcegos, particularmente a duas espécies: *Lasiurus noctivagans* e *Pipistrellus subflavus*. Os ataques ocorrem frequentemente no Sudeste e Nordeste dos EUA. Nessas regiões, tais espécies são também responsáveis pela maioria dos casos de raiva em mamíferos terrestres. Uma possível explicação para esse fato se deve à evolução das espécies quirópteras envolvidas e o aumento de sua infectividade viral (MESSENGER, 2003, p.151).

Dois casos de raiva humana transmitida por morcegos pertencentes à espécie *Desmodus rotundus* foram registrados em setembro de 2001 na Costa Rica, após 31 anos sem casos da doença. Ambos pacientes moravam na zona rural, sem história de contato com animal suspeito. A maioria dos casos no país é associada à transmissão canina, fazendo com que a preocupação com os morcegos perca sua importância. O último caso documentado de raiva canina ocorreu em 1970, antes do controle da doença em animais domésticos. Um estudo retrospectivo foi realizado na região com o intuito de identificar casos pregressos da doença, utilizando como parâmetro qualquer encefalopatia aguda de origem desconhecida com sinais neurológicos focais ou encefalomielite em qualquer

pessoa que morreu no período de 1º de janeiro a 30 de setembro de 2001. A pesquisa não encontrou nenhuma morte suspeita associada à raiva na região (BADILLA, 2003, p.721).

No período correspondente a 1º de janeiro e 30 de abril de 1990, foram detectados em duas comunidades rurais da região de floresta amazônica presente no Peru, 29 casos de raiva humana dentre os 636 habitantes locais. A doença cursou com parestesia, hidrofobia, hipersalivação, febre, cefaléia e evolução para óbito. A faixa etária mais acometida foi dos cinco aos 14 anos (LOPEZ, 1992, p.408).

As comunidades afetadas eram habitadas por índios Aguarunas, localizadas nas proximidades do Rio Cenepa, Nordeste de Lima, correspondendo a de Tutino, onde ocorreram cinco casos, e de Mamayaque, local da maioria dos casos (24). Esse surto foi favorecido pelas condições de moradia local e pela densidade da população de morcegos *Desmodus rotundus* (LOPEZ, 1992, p.409).

Ainda sobre o surto de raiva no Peru, os principais focos de mordida foram a cabeça, o nariz, os pododáctilos e os quirodáctilos. O período de incubação médio foi de 22 dias. O diagnóstico *postmortem* com isolamento do vírus rábico foi feito em apenas um paciente (LOPEZ, 1992, p.410).

Na Colômbia, foram registrados no período correspondente a janeiro de 1992 e dezembro de 2002, 1088 casos de raiva urbana, dos quais 1038 aconteceram em cães e o restante (50 casos) acometia seres humanos. Do total, 95% dos casos se dividiram entre as três principais regiões geográficas do país: Arauca, região central e região caribenha. Os outros casos se distribuíram pelo restante do país. O interessante deste estudo é que foram identificadas duas variantes virais. A primeira foi isolada em Arauca e na região central, apesar da extinção dessa variante colombiana desde 1997, provavelmente devido campanhas de controle da doença, incluindo a vacinação canina. A segunda foi encontrada na região caribenha. Através de análises filogenéticas, foi descoberto que tais variantes virais são originárias de morcegos, que foram provavelmente transmitidas a outros mamíferos, tais como cães e seres humanos (PÁEZ, 2003, p.795).

O estudo da relação entre morcegos e raiva foi realizado primeiramente por Carini, em 1911, a partir de um surto da doença envolvendo bovinos no Estado de Santa Catarina, Região Sul do Brasil. O primeiro caso de raiva associado a morcegos no Brasil foi relatado

por Haupt e Rehaag, em 1921, a partir da espécie identificada como *Artibeus planirostris*. No entanto, o isolamento do agente viral a partir dessa espécie só veio a ocorrer em 1931, em Trinidad. A primeira descrição da raiva em morcego não-hematófago pertencente à espécie *Artibeus lituratus*, ocorreu em 1935 (SILVA, 1999, p.626).

Em 1973, foi criado no Brasil o Programa Nacional de Profilaxia da Raiva (PNPR), através de um convênio entre Ministério da Saúde, Ministério da Agricultura, Central de Medicamentos (CEME) e Organização Pan-Americana de Saúde (OPS), com o objetivo de estabelecer atividades sistemáticas de combate à raiva humana através do controle da zoonose em animais domésticos e o tratamento específico das pessoas mordidas ou que entraram em contato com animais suspeitos. No ano de 1980, o PNPR foi fortalecido, permitindo uma investigação epidemiológica mais incisiva nos casos de raiva, uma vez que em 1980 foram notificados 168 casos humanos e 4570 caninos. Posteriormente, observou-se uma redução no número de casos de raiva humana no Brasil, responsável por 73 casos em 1990 e em 2003, por 17 casos. A partir de 1996, ocorreu uma diminuição brusca de casos humanos da doença nas Américas, enquanto que o Brasil permaneceu com o seu número de casos constante (REZENDE, 1997, p.381; SVS, 2005; WADA, 2004, p.1).

No Estado de São Paulo foram detectados 169 casos de raiva urbana, característica de cães e gatos, no ano de 1995; 104 casos em 1996; 11 em 1997; sete em 1998; cinco em 1999 e apenas quatro casos em 2000. A mesma queda tem sido observada em outros estados brasileiros. Porém, foi observado um aumento gradual no número de casos de raiva em herbívoros, transmitida pela espécie de morcego *Desmodus rotundus*. O vírus da raiva não foi isolado somente de morcegos hematófagos, mas também de espécies não-hematófagas, tanto em áreas urbanas quanto rurais (FAVORETTO, 2002, p.91).

Na Bahia observou-se um aumento no número de agressões por morcegos entre 1987 e 1989, onde era notificado um caso de agressão por morcego por ano no município de Aporá, no norte do Estado da Bahia, a 188 km de sua capital, Salvador. Porém, em 1990 foram registrados 32 casos de agressões por morcegos *Desmodus rotundus*, aumentando para 308 em 1991, com três mortes relacionadas a raiva humana. As vítimas eram adultos, sem grau de parentesco entre si, porém vizinhos. Os ataques ocorreram ao longo do ano, principalmente nas estações mais secas. Nos anos seguintes, o número de casos das agressões reduziu drasticamente. Em Conde, outro município baiano, merecem destaque

cinco casos em 1992 (um em janeiro, três em outubro e um em novembro), oito em 1994, e finalmente dois em 1995 (GONÇALVES, 2002, p.462).

Nas estações secas do Nordeste do Brasil, é comum o transporte do gado para outras regiões, com o objetivo de salvar o rebanho da seca e da fome. Este fato aponta para o aumento do número de ataques em Aporá de janeiro a março de 1991, quando os morcegos hematófagos são forçados a encontrar outra fonte de alimentação, incluindo os seres humanos. As mortes humanas ocorreram entre junho e julho daquele ano, provavelmente como consequência dos ataques do período correspondente a abril e maio, devido o período de incubação da raiva ser de 20 a 60 dias (GONÇALVES, 2002, p.462).

Apesar do número de ataques em Aporá ter sido 308, poucos indivíduos contraíram a doença, talvez pelo número reduzido de reservatórios infectados pelo vírus. Apesar do conhecimento dessas informações, as estratégias preventivas (educação da população, tratamento de pessoas atacadas e controle das populações de morcegos) foram pouco empregadas pelas entidades de saúde da região (GONÇALVES, 2002, p.463).

O município de Portel, onde ocorreu o surto de raiva humana no ano de 2004, está localizado na Ilha do Marajó, a 278 km de Belém, capital do Estado do Pará. O acesso entre as duas localidades se dá através do rio Amazonas. Possui população de aproximadamente 41.500 habitantes, densidade demográfica de 1,6 habitantes por km<sup>2</sup> e aproximadamente 55% residentes na zona rural. As comunidades envolvidas foram de Arajá (responsável por sete casos), Laranjal (sete casos) e Tauaçu (sede de um caso), todos ao longo do rio Acuty Pereira. As principais atividades econômicas no município incluem o extrativismo de madeira e a agricultura de subsistência, principalmente o cultivo de mandioca. Não há criação de animais de grande porte (ROSA, 2006, p.1198; WADA, 2004, p.2).

As manifestações clínicas foram caracterizadas por quadro compatível com encefalite parálitica ascendente aguda, incluindo paresia, paralisia, letargia, fotofobia, aerofobia, hidrofobia e coma, o que desperta atenção dos profissionais de saúde da importância do ciclo silvestre. Foram relatados 21 casos de raiva humana transmitida por morcegos (15 de Portel e seis de Viseu), sendo que 12 foram confirmados através de testes laboratoriais e nove (cinco de Portel e quatro de Viseu) através de critérios clínicos e epidemiológicos. Dentre os casos confirmados através de testes laboratoriais, dois casos provenientes de

Portel receberam diagnóstico histopatológico e 10 (oito de Portel e dois de Viseu) foram diagnosticados através de imunofluorescência ou inoculação em camundongos recém-nascidos. A caracterização antigênica revelou ser compatível com a variante 3 (V3) do vírus da raiva, cujo principal reservatório primário é o morcego da espécie *Desmodus rotundus* (ROSA, 2006, p.1198, WADA, 2004, p.4).

Os casos ocorreram na zona rural, onde esse e outros fatores apontam para a existência de uma colônia de morcegos infectados. A disposição das casas e sua estrutura física (sem janelas e / ou paredes) facilitam o contato com morcegos. O descaso com o acesso a serviços de saúde e o tratamento profilático podem ser explicados pela distância e difícil acesso das comunidades à rede de saúde, as condições de vida locais e o freqüente contato com morcegos, o que pode contribuir para a falta de preocupação dos habitantes frente a uma exposição de risco (WADA, 2004, p.4).



Figura 3: Habitações típicas na região do Rio Acuty-Pereira, em Portel (A) e na região de Curupati, em Viseu (B) (ROSA, 2006, p.1201).

Outro surto de raiva humana transmitida por morcegos ocorreu na comunidade de Curupati, no município de Viseu, região Bragantina do Estado do Pará, na divisa com o

Estado do Maranhão, localizado a 320 km de Belém, com acesso através de rodovias. Viseu apresenta 52.893 habitantes, sendo que 63% vivem em áreas rurais (ROSA, 2006, p.1198). O surto resultou em dois óbitos confirmados laboratorialmente e quatro óbitos confirmados através de critério clínico epidemiológico. Até o dia 24 de maio de 2004, havia 609 pessoas em esquema de profilaxia pré-exposição e 597 pessoas com esquema de tratamento pós-exposição, totalizando 1206 pessoas (SVS / MS, 2004, p.1).

Em junho de 2005, no município de Augusto Corrêa, no Estado do Pará, foram notificados 15 casos de raiva humana, dos quais todos evoluíram a óbito e possuíam história de agressão por morcego. Oito casos foram confirmados através do teste de imunofluorescência, os quais foram infectados pela variante 3 do vírus da raiva, compatível com infecção pelo morcego da espécie *Desmodus rotundus*, além disso dois casos foram diagnosticados por Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e os outros cinco casos foram enquadrados através de critério clínico epidemiológico (SVS / MS, 2005, p.1).

O surto ocorrido em julho de 2005 no município de Godofredo Viana, no Estado do Maranhão, foi caracterizado pela presença de três casos, onde dois apresentaram confirmação laboratorial e um, confirmação clínica. Foram citadas como possíveis causas a relação de processos produtivos e as mudanças ambientais provocadas, principalmente pela extração do ouro, com a identificação de antigos abrigos abandonados, que criaram condições favoráveis para as populações de morcegos. Durante o surto, foram iniciados 191 esquemas de pré-exposição e 331 esquemas de pós-exposição. Foram identificados 421 agredidos, onde 77,4% já iniciaram tratamento (SVS / MS, 2005, p.1).

#### 4.5) AS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA RAIVA HUMANA

A raiva é caracterizada como uma encefalite aguda, sendo as manifestações clínicas da doença divididas em cinco estágios: o período de incubação, o período prodrômico, a fase neurológica aguda, o coma e a morte. O período de incubação da doença é em média de um a três meses, podendo variar de uma semana até vários anos e ser influenciado por diversos fatores, tais como: sítio da mordida e sua proximidade com o SNC, gravidade da exposição, carga viral inoculada, idade e estado imunológico do indivíduo (DIETZSCHOLD, 2001, p.1145). Em crianças, o período de incubação tende a ser menor que no indivíduo adulto (GOMES e ARRUDA, 2005, p.604).

Os acidentes leves são decorrentes da lambedura de pele com lesões superficiais, além de mordedura ou arranhadura por unha ou dente, gerando ferimentos superficiais, pouco extensos, em geral únicos, em tronco e membros (exceto mãos, polpas digitais e planta dos pés). Os acidentes considerados graves são aqueles ocorridos na cabeça, face, pescoço, mão, polpa digital e planta do pé. Podem ser decorrentes de ferimentos profundos, múltiplos ou extensos (em qualquer região do corpo), da lambedura de mucosas ou de pele com lesão prévia grave, de ferimento profundo causado por unha de gato ou qualquer ferimento por morcego (GOMES e ARRUDA, 2005, p.614).

A inoculação direta do vírus no tecido nervoso ou lesão do plexo braquial decorrente de mordida de cachorro promove o aparecimento de períodos de incubação mais curtos. O longo período de incubação é explicado pela presença do vírus em células musculares ou outros componentes da junção neuromuscular, constituindo uma vantagem para o desenvolvimento de imunidade natural ou o emprego de tratamento pós-exposição (HEMACHUDHA, 2002, p.102).

O estágio prodrômico começa com o deslocamento do vírus da periferia para um gânglio dorsal, e daí para o SNC, gerando a dor neuropática. Esse processo marca o final do período de incubação e muitos pacientes morrem nas duas semanas seguintes, onde os sinais e sintomas clínicos ainda são inespecíficos e diversos (HEMACHUDHA, 2002, p.102). As manifestações envolvem astenia, febre, cefaléia, fotofobia, anorexia, náuseas, vômitos, diarreia, dor de garganta, tosse e mialgia (KNIPE, 2001, p.9). O período de pródromo febril dura de dois a quatro dias (VERONESSI, 2005, p.638).

Alguns pacientes que entraram em contato com cães e morcegos relatam a presença de sintomas no local da ferida, provavelmente devido à ganglioneurite, caracterizada por ardência, prurido e parestesia. Essa reação começa no sítio da ferida, acometendo gradualmente todo o membro, em um padrão não-radicular, ou o lado ipsilateral da face. O prurido frequentemente resulta em escoriações extensas. As manifestações prodrômicas duram poucos dias, geralmente não mais que uma semana (HEMACHUDHA, 2002, p.102).

A fase neurológica aguda possui duas formas de apresentação: formas clássica e não-clássica; esta última geralmente relacionada ao contato com morcegos. A forma clássica relaciona-se ao genótipo 1 dos *Lissavirus* (vírus da raiva clássico), sendo subdividida em

duas apresentações clínicas: a forma furiosa, que corresponde a 2/3 dos casos e a forma parálitica, relacionada especialmente à infecção pelo vírus rábico transmitido por morcegos. Em ambas as apresentações, o tronco encefálico está comprometido, porém existem diferenças quanto ao tempo de doença (intervalo entre o aparecimento dos sintomas e a morte) e os aspectos imunológicos (HEMACHUDHA, 2002, p.102).

O morcego pode albergar o vírus da raiva em sua saliva e ser infectante antes de adoecer, por períodos maiores que os de outras espécies. Este mamífero pode determinar algumas formas da doença: raiva furiosa típica, com paralisia e morte; raiva furiosa e morte sem paralisia; e raiva parálitica típica e morte (GOMES e ARRUDA, 2005, p.628).

Durante a fase neurológica aguda, os pacientes exibem alterações neurológicas, como ansiedade, agitação, disfagia, hipersalivação, paralisia e episódios de delírio; em alguns casos, priapismo e aumento da libido. A hiperatividade é predominante na variante furiosa da doença, enquanto que a paralisia ocorre na forma parálitica (DIETZSCHOLD, 2001, p.1145).

A forma furiosa inicia com quadro de hiperatividade, agravado principalmente por sede, medo, luz e barulho. A aerofobia e a hidrofobia podem ser resultantes da contração da musculatura acessória do pescoço e do diafragma, geralmente acompanhada de flexão cervical, quando associada a contrações da laringe e faringe, surgindo o quadro de hipersalivação. A febre, aparente no período prodrômico, torna-se constante até a fase terminal. O estado mental varia entre períodos normais e estados progressivamente mais severos de agitação e depressão. A irritabilidade é gradualmente acompanhada de perda da consciência e coma. O opistótono, tipicamente encontrado no tétano, é raro na raiva humana (HEMACHUDHA, 2002, p.102).

Durante o estado de confusão mental e agitação podem ser observados estados de midríase e miose, anisocoria, piloereção localizada ou generalizada, além de astenia, edema pulmonar neurogênico e até priapismo. Na raiva furiosa é difícil encontrar alterações nos nervos cranianos, tais como hemiparesias e hemiparalisias (HEMACHUDHA, 2002, p.103).

O diagnóstico da raiva parálitica é mais difícil, pois as manifestações clínicas são discretas e tardias. Os espasmos inspiratórios são mais raros em função da fragilidade do

paciente, podendo acometer músculos respiratórios. O quadro febril é persistente com o aparecimento de disfunções no membro acometido. Nessa forma de doença, destaca-se a presença do mioedema de percussão, encontrado frequentemente no tórax, deltóide e coxa, consistindo em uma elevação do sítio de percussão, que desaparece em poucos segundos. Ainda não se sabe a relação entre a raiva paralítica e esse sinal clínico (HEMACHUDHA, 2002, p.103).

As manifestações clínicas da raiva transmitida por morcegos, caracterizada como forma não-clássica da doença, são diferentes daquelas causadas por cães. Além da dor neuropática, há a presença de dor radicular, déficits sensitivos e motores, convulsões, alucinações, ataxia, vertigem e movimentos coreiformes no membro acometido durante a fase prodrômica (HEMACHUDHA, 2002, p.103).

No estágio comatoso, observa-se febre e taquicardia sinusal, podendo ser acompanhados por arritmias ventriculares e supraventriculares. Em geral, o coma precede a insuficiência circulatória, principal causa de mortalidade na doença (HEMACHUDHA, 2002, p.104).

Desde 1970, há relatos de seis sobreviventes após episódio de encefalite rábica. Todos os pacientes receberam tratamento com doses de vacina anti-rábica antes do aparecimento dos sintomas, porém em nenhum foi instituído o emprego de imunoglobulina. O primeiro caso, ocorrido em 1970 após contato com morcego infectado, teve recuperação completa após seis meses de cuidados intensivos. O segundo caso, ocorrido no ano de 1972, decorrente de exposição a cão doente, apresentou inicialmente quadriparesia e mioclonia generalizada, com o posterior aparecimento de sinais cerebelares – ataxia, dismetria e disdiadococinesia, recuperou-se em um ano. O terceiro caso (1977) foi exposto a uma alta concentração de vírus da raiva, equivalendo à transmissão por aerossol e posterior aparecimento de seqüelas, incluindo demência. Em 1992, foi relatado um caso no México, proveniente de mordida por cão, que resultou em morte 34 meses depois. O quinto caso ocorreu em 2000, na Índia, a partir de mordida por cão em face e mão, permaneceu três meses em coma e desenvolveu seqüelas, como tremores e movimentos involuntários. O último caso (2006) envolveu uma jovem de 15 anos, que entrou em contato com morcego (mordedura). Foi realizada a indução ao coma, com posterior recuperação e desenvolvimento de seqüelas, como coreoatetose e disartria (HEMACHUDHA, 2002, p.104; RUPPRECHT, 2006, p.2508; WARRELL, 2004, p.964).

Os pacientes infectados pelos genótipos EBLV-1 e EBLV-2 de *Lissavirus* apresentam manifestações clínicas compatíveis com a forma furiosa da raiva causada pelo vírus clássico da doença. Os estágios iniciais da infecção são acompanhados de dor persistente e parestesia no membro acometido, além de prurido no sítio da mordida e dor na região cervical. Posteriormente, há fraqueza nos membros e hiporreflexia. A presença de pneumotórax requer o emprego de ventilação mecânica. Também há relatos de espasmos respiratórios, dispnéia, hiperexcitabilidade, ansiedade, convulsões, hipersalivação, alteração de percepção, confusão e coma (FOOKS, 2003, p.1034).

O Lissavírus do Morcego Australiano é responsável pelo aparecimento de um quadro de meningoencefalomielite não-supurativa tanto em morcegos quanto em seres humanos. Ao exame histopatológico, podem ser observadas inclusões citoplasmáticas eosinofílicas, semelhantes aos Corpúsculos de Negri presentes em tecidos infectados pelo vírus da raiva (WARRILOW, 2005, p.29).

O paciente deve ser mantido em isolamento, evitando sua remoção da unidade de saúde em que se encontra. O lugar em que se encontra deve ter pouca luminosidade, ausente de ruídos e de corrente de ar, e só deve ser permitida a entrada de membros da equipe de atendimento. É necessário estar atento para o uso de equipamentos de proteção individual por parte da equipe de enfermagem, higiene e limpeza. O tratamento de suporte envolve: dieta por sonda nasogástrica, hidratação para manutenção do balanço hídrico e eletrolítico, uso de sonda vesical, controle da febre e de vômitos, beta-bloqueadores caso ocorra hiperatividade simpática, emprego de medicação para prevenção das úlceras de estresse, instalação de PVC e correção da volemia, além do tratamento de arritmias cardíacas (GOMES e ARRUDA, 2005, p.606).

Os pacientes que desenvolveram a doença através do transplante de órgãos em 2004, no Texas, EUA, evoluíram com deterioração da função cerebral e falência respiratória, necessitando de intubação. O exame do LCR de três, dos quatro pacientes, revelou pleocitose, com cerca de 18 céls/mm<sup>3</sup> e níveis protéicos elevados. A análise histopatológica de todos os órgãos transplantados demonstrou presença de infiltrado linfohistiocitário difuso, além de testes de IFD positivos a partir de amostra de tecido cerebral de todos os pacientes (SRINIVASAN, 2005, p.1104).

#### 4.6) DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA RAIVA

O diagnóstico clínico da doença não é difícil se for documentada uma história clínica bem detalhada e houver presença de exposição, além de antecedentes vacinais. No exame físico, deve-se observar o fâcies, presença de hiperacusia, hiperosmia, fotofobia, aerofobia, hidrofobia e alterações de comportamento. Todo caso de raiva humana deve receber notificação individual, imediata e compulsória, em nível municipal, estadual e nacional (GOMES e ARRUDA, 2005, p.605).

Os exames inespecíficos não permitem o diagnóstico da doença, porém auxiliam no fornecimento de informações sobre o estado hemodinâmico do paciente. Na maioria dos casos, são solicitados hemograma, dosagens de eletrólitos, dosagens de gases no sangue e provas de função respiratória. No hemograma de pacientes com suspeita de raiva humana, geralmente há presença de leucocitose com neutrofilia e desvio à esquerda, cujos valores podem atingir 20.000 a 30.000 leucócitos/mm<sup>3</sup> de sangue (REZENDE, 1997, p.389).

No exame de urina podem ser observados corpos cetônicos, presença de cristais no sedimento, além de glicosúria e discreta albuminúria (VERONESI, 2005, p.640).

Dentre os achados laboratoriais inespecíficos, a hiponatremia está presente na maioria dos casos, podendo estar relacionada à secreção inadequada de hormônio antidiurético (ADH). A hipernatremia e a poliúria, por sua vez, são raramente encontradas (HEMACHUDHA, 2002, p.107).

O exame do LCR consiste em uma prova inespecífica importante para diferenciar a raiva humana de quadros de meningite e outras encefalites. Seu aspecto em todas as patologias citadas apresenta-se claro, transparente, porém na raiva pode ocorrer pleocitose, às custas de mononucleares e aumento da proteinorraquia. O eletroencefalograma possui alterações difusas no traçado gráfico, revelando a gravidade da doença (REZENDE, 1997, p.389).

Apesar de não ser um exame específico, a Ressonância Nuclear Magnética (RNM) pode ser útil no diagnóstico *antemortem* da doença, identificando padrões de lesões semelhantes entre as formas furiosa e paralítica. Há maior intensidade dos sinais em T2 – levando-se em consideração o estágio da doença, principalmente no tronco cerebral, hipocampo, hipotálamo, substância branca (subcortical e profunda) e cinzenta (cortical e

profunda). Na fase tardia da doença, podem ser ainda observadas alterações no putâmen e globo pálido, provavelmente devido a hipóxia (HEMACHUDHA, 2002, p.107).

Os testes específicos para o diagnóstico de raiva humana podem ser realizados com o paciente em vida ou após o óbito do mesmo. Os exames *antemortem* possuem baixo potencial de positividade, porém podem contribuir durante a investigação diagnóstica. Podem ser citados a detecção de antígenos virais através do teste de IFD utilizando impressão da córnea e biópsia de pele do pescoço (ambos com positividade em torno de 50%), além da detecção de anticorpos específicos em soro. Este último exame pode ser realizado através de duas técnicas: a contra-imunoelectroforese (baixo potencial de positividade) e o ensaio imunoenzimático rápido, este ainda em fase experimental (REZENDE, 1997, p.389). Além de material da córnea e do pescoço, a IFD pode ser realizada a partir de raspado de mucosa lingual (*swab*) e tecido bulbar de folículos pilosos (GOMES e ARRUDA, 2005, p.605).

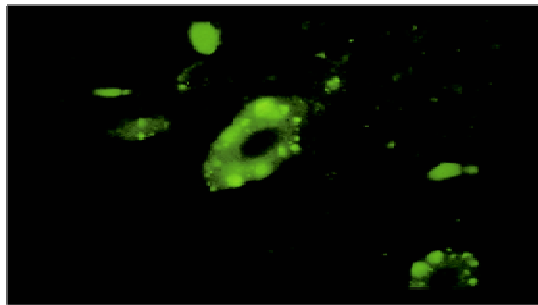


Figura 4: Amostra de cérebro humano de paciente com raiva utilizando técnica de IFD, evidenciando inclusões virais de cor esverdeada (RUPPRECHT, 2002, p.337).

Após o óbito, o diagnóstico da raiva torna-se viável, pois vários órgãos do SNC encontram-se impregnados com o antígeno rábico. Os testes mais usados para o diagnóstico específico incluem a detecção de antígenos através da IFD e o isolamento do vírus após inoculação em camundongos recém-nascidos. O período de incubação nesses animais possui uma média de sete dias, e a confirmação do teste pode ser feita através de IFD ou fixação do complemento (o primeiro é mais utilizado por ser mais prático e rápido). Outra técnica inclui a análise histopatológica de tecido nervoso em busca das inclusões intracitoplasmáticas, ricas em antígenos virais, facilmente identificáveis pelas colorações de Selters e hematoxilina-eosina (REZENDE, 1997, p.389).

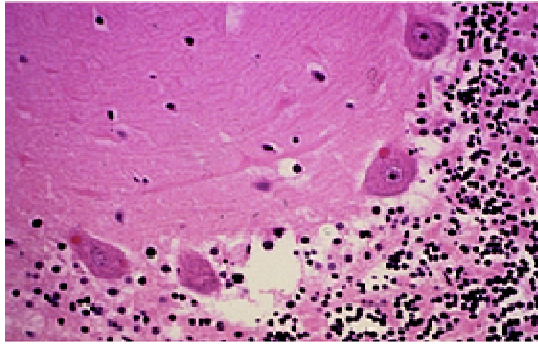


Figura 5: Estudo histopatológico de amostra de cérebro humano de um paciente com raiva através da técnica de hematoxilina-eosina. É importante notar as inclusões intracitoplasmáticas ovais nos neurônios, chamadas de Corpúsculo de Negri (RUPPRECHT, 2002, p.337).

Dentre os exames *postmortem*, a imunofluorescência indireta (IFI) pode ser realizada a partir de amostras do tronco encefálico, hipocampo e cerebelo. Outros métodos mais específicos incluem a técnica de imunohistoquímica. Vale ressaltar que a impressão da córnea com anticorpos fluorescentes não é confiável, devido o emprego de diferentes técnicas para a realização do exame e interpretações que variam com o laboratório responsável pelo mesmo (DIETZSCHOLD, 2001, p.1149).

O vírus da raiva pode ser isolado de material da saliva por inoculação intracerebral direta em ratos ou infecção de células de neuroblastoma. O PCR é usado para ampliar e sequenciar fragmentos do genoma dos *Lissavirus* a partir de material do cérebro, de biópsia cutânea, saliva e outros tecidos acometidos (DIETZSCHOLD, 2001, p.1149).

Se os resultados das provas acima citadas derem negativo, não se pode excluir a possibilidade de infecção. A confirmação diagnóstica pode ser obtida por meio da realização de necropsia (GOMES e ARRUDA, 2005, p.605).

Os doadores de órgãos, principalmente, aqueles com sintomas neurológicos, devem ser rastreados como infectados pelo vírus da raiva, daí a necessidade de testes mais sensíveis e de diagnóstico *postmortem* mais rápido (DIETZCHOLD, 2004, p.649).

#### 4.7) DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial da raiva inclui encefalites vacinais e virais, estas últimas causadas por arbovírus, tais como a Encefalite Japonesa e a causada pelo vírus Oeste do Nilo, além de infecções pelo Enterovírus 71 e Vírus Nipah. A raiva humana também pode ser simulada no quadro clínico da insuficiência hepática associada a distúrbios psiquiátricos, abscessos cerebrais, meningites, grande mal epilético, acidentes vasculares cerebrais, esquizofrenia, tumores cerebrais, além da disfunção autonômica, da paralisia ascendente e do abuso de substâncias, como o álcool. O tétano só se assemelha à doença em relação aos espasmos reflexos, porém apresenta rigidez e contratura persistente da musculatura axial, incluindo mandíbula, pescoço, dorso e abdome, enquanto que os espasmos da raiva envolvem predominantemente a musculatura acessória da respiração (HEMACHUDHA, 2002, p.106; REZENDE, 1997, p.389).

Outras patologias que podem ser confundidas com a raiva humana incluem: pasteureloses por mordedura de gato e de cão; infecção por vírus B (*Herpesvírus simiae*) após mordedura de macaco; botulismo; febre por mordida de rato (Sodóku); febre por arranhadura de gato (linforreticulose benigna de inoculação); encefalite pós-vacinal; e tularemia (GOMES e ARRUDA, 2005, p.605).

A forma paralítica da doença pode ser confundida com a SGB, uma neuropatia axonal motora aguda. Ambas as doenças apresentam espasmos inspiratórios da musculatura abdominal de aparecimento tardio, os quais são mascarados pela paralisia generalizada e pelos distúrbios metabólicos presentes (HEMACHUDHA, 2002, p.107).

A SGB é uma doença imunomediada rara, que surge após algum tipo de distúrbio infeccioso em cerca de 60% dos casos, tais como infecção por *Campylobacter jejuni*, mononucleose infecciosa, infecção pelo citomegalovírus (CMV), herpesvírus e mycoplasma. As manifestações clínicas da doença são exuberantes, incluindo fraqueza progressiva de mais de dois membros, simétrica, além de arreflexia durante um período inferior a quatro semanas. Geralmente, inicia-se nos membros inferiores, evoluindo de forma ascendente, porém pode ter início na face ou nos membros superiores. Em alguns casos instala-se um quadro de perda discreta de força, enquanto que em alguns há tetraplegia flácida com dificuldade respiratória. Estudos epidemiológicos sugerem uma incidência de aproximadamente 1 a 2/100.000, envolvendo principalmente indivíduos do sexo masculino, proporcional ao aumento de idade. A patogenia da SGB está relacionada à presença de infiltrado linfocítico perivascular no endoneuro e perineuro, associada à

desmielinização provocada por macrófagos e graus variáveis de degeneração axonal secundária (WINER, 2001, p.381).

#### 4.8) TRATAMENTO

O tratamento da raiva é puramente sintomático, com o objetivo de reduzir o estado de agitação do paciente, proporcionando conforto a ele e a sua família (HEMACHUDHA, 2002, p.108). As medidas terapêuticas inespecíficas envolvem medidas de suporte, como o monitoramento ininterrupto do paciente nas 24 horas em regime de isolamento total, controle dos sinais vitais e auxílio respiratório, pois o óbito ocorre geralmente por parada respiratória (REZENDE, 1997, p.390).

Nos casos em que a doença é diagnosticada na sua fase inicial, o emprego de uma terapêutica agressiva, incluindo vacina, imunoglobulina, ribavirina, interferon- $\alpha$  (IFN-  $\alpha$ ) e ketamina já foi sugerido por um grupo de especialistas. Vale ressaltar que o uso de corticóides não é recomendado, pois podem desencadear doenças autoimunes, tais como miocardiopatias e promover o fechamento da barreira hematoencefálica, reduzindo a entrada de outros agentes terapêuticos. Nenhum componente terapêutico isolado é eficiente, tornando-se necessária a combinação dos mesmos. Os sintomas clínicos e neurológicos podem ser minimizados com o uso de sedativos, opióides, anticonvulsivantes e bloqueadores neuromusculares. No futuro, novos agentes poderão ser utilizados no tratamento da raiva humana (JACKSON, 2003, p.60).

Como ainda não há tratamento específico para a cura da doença, resta o tratamento pós-exposição que consiste em bloquear a infecção antes que o vírus chegue ao SNC. Assim, para evitar que o vírus se propague após inoculação pela agressão do animal, algumas medidas devem ser tomadas. Para reduzir a quantidade de vírus em torno do tecido nervoso, deve-se lavar a lesão com água e sabão para remover a maior quantidade de saliva possível do local (THE LANCET NEUROLOGY, 2002, p.73). A limpeza deve ser cuidadosa, com o objetivo de eliminar as sujidades sem agravar o ferimento, com o emprego de anti-sépticos que inativem o vírus da raiva, como o livinilpirrolidona-iodo, o polvidine, o clorexidine ou o álcool-iodado. A mucosa ocular deve ser lavada com solução fisiológica ou água corrente. O contato indireto através de utensílios ou objetos contaminados com secreções de animais suspeitos deve exigir a lavagem dos mesmos com água corrente e sabão (GOMES e ARRUDA, 2005, p.612).

A sutura de ferimentos não é indicada, porém, quando for necessária, as bordas devem ser aproximadas com pontos isolados. Neste caso, o soro anti-rábico deverá ser infiltrado uma hora antes da sutura (GOMES e ARRUDA, 2005, p.626).

A administração da imunoglobulina anti-rábica humana tem por objetivo combater a infecção, neutralizando o vírus antes de sua entrada no SNC. A ribavirina consiste em um antiviral que induz mutações do RNA e possui mecanismos imunomoduladores. O IFN- $\alpha$  é uma proteína imunorreguladora e uma droga imunoterapêutica para doenças virais e neoplásicas, compondo a primeira linha de defesa contra infecções virais, impedindo a replicação de tais agentes. Interage com células imunológicas, ativando a resposta imune e apresentando antígenos para a atividade das células T citotóxicas. Já a ketamina é uma substância anestésica, que possui propriedades analgésicas e sedativas, com provável papel em bloquear possível receptor viral em células neuronais, além de atravessar a barreira hematoencefálica (JACKSON, 2003, p.61).

Há relato na literatura da sobrevivência de uma jovem de 15 anos, que desenvolveu quadro clínico compatível com raiva humana, um mês depois de ter sido mordida por morcego. O tratamento incluiu a indução ao coma, sem o emprego de vacina para a doença. Foram administrados os seguintes medicamentos: ketamina, midazolam, ribavirina e amantadina, levando-se em conta seus possíveis efeitos colaterais (hemólise, pancreatite, acidose e hepatotoxicidade). Posteriormente, a paciente apresentou aumento nos níveis de anticorpos naturais para a doença, recebendo alta após 31 dias de isolamento e 76 dias de internação hospitalar, além de seqüelas – coreoatetose e disartria (RUPPRECHT, 2006, p.2508).

A Vacina de Cultivo Celular é mais potente, segura e isenta de risco, sendo produzida a partir de cultura de células diplóides humanas, células Vero, células de embrião de galinha, entre outros, com cepas de vírus Pasteur ou Pittman-Moore inativados pela betapropiolactona. Deve ser conservada na temperatura entre + 2°C a + 8°C, cuja potência mínima destas vacinas é de 2,5 UI/dose. Há duas formas de apresentação, incluindo doses de 0,5ml e 1ml, dependendo do fabricante. Não há contra-indicação quanto ao emprego da vacina, porém, recomenda-se interromper o tratamento com corticóides e imunossupressores ao iniciar o esquema de vacinação. As manifestações adversas mais frequentes envolvem reação local, febre, mal-estar, náuseas e cefaléia (GOMES e ARRUDA, 2005, p.619).

O esquema pré-exposição da Vacina de Cultivo Celular consiste em três doses nos dias 0, 7 e 28, através de via intramuscular profunda, utilizando dose completa (na presença de capacitação técnica, pode ser administrada por via intradérmica, na dose de 0,1ml) na região do músculo deltóide (não pode aplicar no glúteo) ou vasto lateral da coxa, este último está indicado em crianças de até dois anos de idade. O controle sorológico deve ser realizado a partir do 14º dia após a última dose do esquema: o resultado será satisfatório se o título de anticorpos for maior ou igual a 0,5 UI/ml, caso contrário é necessário aplicar uma dose de reforço e reavaliar a partir do 14º dia após o reforço. O esquema pós-exposição é baseado em cinco doses nos dias 0, 3, 7, 14 e 28 (GOMES e ARRUDA, 2005, p.617).

Em caso de abandono do tratamento utilizando o esquema recomendado (dias 0, 3, 7, 14 e 28), devem ser tomadas determinadas condutas: na ausência da segunda dose, deve-se aplicar no dia que comparecer e agendar a terceira dose com intervalo mínimo de dois dias; se o paciente faltar a terceira dose, deve-se administrar no dia e marcar a quarta dose com intervalo mínimo de 4 dias; quando o paciente faltar a quarta dose, esta deve ser aplicada no dia que comparecer, agendando a quinta dose para 14 dias após (GOMES e ARRUDA, 2005, p.625).

O soro heterólogo consiste em uma solução concentrada e purificada de anticorpos, preparada em equídeos imunizados contra o vírus da raiva. Deve ser conservado na temperatura entre + 2°C a + 8°C, na dose de 40 UI/kg de peso do paciente, a partir da infiltração do soro nas lesões, o qual pode ser diluído em soro fisiológico na presença de lesões extensas e múltiplas. Na ausência do soro ou de sua dose total, deve-se aplicar inicialmente a dose disponível, com posterior emprego de vacinação e do restante da dose de soro recomendada antes da 3ª dose da Vacina de Cultivo Celular. Após esse prazo não é necessário a administração de soro (GOMES e ARRUDA, 2005, p.620).

As reações adversas relacionadas ao uso do soro heterólogo são geralmente benignas, com boa evolução e tratamento. Tais reações não representam contra-indicação para a prescrição do soro. As manifestações locais mais frequentes incluem dor, edema, hiperemia e formação de abscesso. O choque anafilático é uma manifestação imediata que pode ocorrer nas primeiras horas após a aplicação, com quadro de parestesia nos lábios, palidez, dispnéia, edema, exantema, hipotensão e perda de consciência. As manifestações tardias ocorrem até a segunda semana após a aplicação do soro e podem ser exemplificadas

pela Doença do Soro e pela Reação de Arthus. A primeira envolve o aparecimento de edema e eritema no local de aplicação, além de febre, mialgia, mioartralgia, astenia, cefaléia, sudorese, desidratação, exantema com máculas e pápulas pruriginosas, além de infartamento ganglionar. A Reação de Arthus é acompanhada de vasculite local, necrose, dor, tumefação, rubor e úlceras profundas. Para prevenir ou atenuar possíveis reações adversas, podem ser administrados anti-histamínicos e corticosteróides em doses antiinflamatórias (GOMES e ARRUDA, 2005, p.621).

A imunoglobulina humana hiperimune anti-rábica consiste em uma solução concentrada e purificada de anticorpos, preparada a partir de hemoderivados de indivíduos imunizados com antígeno rábico, sendo uma alternativa mais segura que o soro anti-rábico, porém de produção limitada, de baixa disponibilidade e alto custo. Deve ser conservada entre +2° a +8°C, protegida da luz. A dose indicada é de 20 UI/kg de peso, cujas recomendações relacionadas à infiltração na ferida (na presença de uma única ou de múltiplas lesões) são as mesmas referentes ao soro heterólogo. Algumas manifestações sistêmicas levam a estado febril, além de agamaglobulinemia ou hipogamaglobulinemia, enquanto que as manifestações locais podem envolver dor, edema, eritema e até, abscessos (GOMES e ARRUDA, 2005, p.624).

#### 4.9) MEDIDAS DE CONTROLE DA RAIVA

As medidas de controle da doença em animais domésticos incluem imunização, controle reprodutivo, restrição à migração, controle de habitat e tratamento dos cães doentes. Pode-se citar ainda a imunização profilática de animais domésticos, uma das fontes mais comuns de exposição humana, onde campanhas de vacinação bem organizadas e executadas reduzem drasticamente a incidência de raiva em cães. A via de inoculação é parenteral, conferindo dois anos de imunidade após a injeção (TORDO, 1997, p.685).

A imunização pré-exposição em seres humanos é recomendada apenas para pessoas com risco potencial de exposição, em função de suas atividades profissionais ou de lazer, como estudantes, profissionais das áreas de Medicina Veterinária, Biologia, Virologia e Anatomopatologia para raiva, além de viajantes para áreas onde a raiva canina é endêmica, principalmente Ásia e África. Merece destaque a imunização dos profissionais envolvidos na captura, vacinação, identificação e classificação de mamíferos envolvidos no ciclo de

transmissão da doença, além de funcionários de zoológicos (GOMES e ARRUDA, 2005, p.617; WARRELL, 2004, p.965).

O acesso ao tratamento pós-exposição em serviços de saúde pública é pequeno em áreas remotas, sugerindo um sério risco de surto de raiva humana caso o vírus comece a circular em tais regiões (SCHNEIDER, 2001, p.683).

Não há relatos na literatura de transmissão da doença entre pessoas infectadas, familiares e profissionais da saúde durante sua hospitalização, porém é necessário o emprego de medidas de proteção e segurança no manuseio desses pacientes (JACKSON, 2003, p.60).

## 5. CASUÍSTICA E MÉTODOS

### 5.1) TIPO DE ESTUDO

Estudo do tipo descritivo, retrospectivo, de série de casos.

### 5.2) PERÍODO DE REALIZAÇÃO

Compreendido entre agosto de 2004 a março de 2007.

### 5.3) POPULAÇÃO ALVO

Pacientes internados no HUIBB provenientes de diversos municípios do Estado do Pará e do Maranhão com diagnóstico de raiva humana, SGB e encefalite / meningoencefalite no período de janeiro de 2000 a junho de 2005, cuja evolução foi fatal.

### 5.4) TAMANHO DA AMOSTRA

Foram avaliados todos os pacientes que se enquadraram no perfil da população alvo supracitado, totalizando 43 pacientes, dos quais 12 possuíam diagnóstico de raiva humana, cinco de SGB e 26 de encefalite / meningoencefalite. Foram disponibilizados pelo DAME 37 prontuários, sendo dez de raiva humana, quatro de SGB e 23 de encefalite / meningoencefalite.

### 5.5) PROCESSO DE OBTENÇÃO DE DADOS

Foi realizada a revisão de prontuários, com o preenchimento dos dados referentes às variáveis de interesse neste estudo, e a posterior composição de quadros e tabelas, totalizando seis quadros e três tabelas, sendo três quadros inerentes à cada patologia e suas características gerais e laboratoriais, respectivamente, além de três tabelas referentes aos aspectos clínicos.

### 5.6) CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Todos os pacientes que tiveram o diagnóstico de raiva, SGB e encefalite / meningoencefalite que evoluíram a óbito, de acordo com a relação de alta de pacientes por nosologia obtida pelo DAME.

## 5.7) VARIÁVEIS QUE FORAM CONSIDERADAS

Foram criados seis quadros e três tabelas: os primeiros três quadros referentes às características gerais, as tabelas relacionadas aos sinais e sintomas clínicos e os três últimos quadros citando os dados inerentes aos exames complementares.

Nas características gerais foram incluídos os seguintes parâmetros: sexo, idade, procedência, início da doença, tempo de doença e diagnóstico de óbito. Para os casos de raiva humana foram anotados dados sobre o tipo de acidente (mordedura, lambedura ou arranhadura e o tipo de animal), local da agressão, tempo de incubação e diagnóstico de raiva (método confirmatório utilizado). No caso da SGB foram também considerados os seguintes parâmetros: história de quadro infeccioso prévio, presença de suporte ventilatório mecânico, presença e caráter de parestesia e paralisia e presença de febre persistente até a instalação do quadro de SGB.

Para avaliação do quadro clínico foi considerada a presença / ausência dos seguintes sinais e / ou sintomas: presença de febre, excitação psicomotora, irritabilidade, delírios, desorientação, convulsão, fotofobia, aerofobia, hidrofobia, cefaléia, rigidez de nuca, tosse, dor de garganta, disfagia, sialorréia, epigastralgia, vômitos, retenção urinária, constipação intestinal, diarreia, linfadenomegalia, mialgia, espasmos musculares, além de dor, parestesia e paralisia em MMII.

Os parâmetros laboratoriais incluíram: valores de hemoglobina, leucócitos, cloremia, natremia, calemia, uremia, creatinemia, calcemia, AST, ALT, GGT, amilase, lipase, glicorraquia, proteinorraquia e leucócitos em LCR. Para facilitar o agrupamento dos pacientes dentro das tabelas, os mesmos foram identificados com números cuja ordem obedeceu ao tempo de início das patologias supracitadas.

## 5.8) ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto foi submetido à Comissão de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HUIBB, tendo sido aprovado no dia 04 de março de 2005 (Anexo A).

## 5.9) ANÁLISE DOS DADOS

Após a coleta de dados dos pacientes, os resultados foram organizados na forma de tabelas e quadros, com posterior realização da análise comparativa entre as informações das três patologias. Por não se tratar de um estudo analítico, não foram empregadas medidas de significância para comparação entre os dados obtidos.

## 6. RESULTADOS

Durante o período de janeiro de 2000 a junho de 2005, foram internados no HUIBB 43 pacientes com doença neurológica, de origem infecciosa, que evoluíram a óbito, dos quais 12 receberam o diagnóstico de raiva, cinco de SGB e 26 de encefalite / meningoencefalite. Dentre os 43 prontuários, foram disponibilizados pelo DAME 37. Destes 37 prontuários, 19 (51%) pertenciam ao sexo feminino, 21 (57%) eram procedentes de cidades do interior do Estado do Pará e dois de outros estados (Amapá e Maranhão). A faixa etária variou de dois meses a 58 anos.

Dos 12 prontuários referentes aos casos de raiva humana, 10 foram disponibilizados pelo DAME. Destes, um caso procedente do Estado do Maranhão era de raiva transmitida por cão, com clínica de raiva clássica do tipo furiosa, não tendo sido descrito neste estudo. No que se refere aos aspectos epidemiológicos dos pacientes com diagnóstico de raiva, internados no HUIBB no período de janeiro de 2000 a junho de 2005, cinco pacientes pertenciam ao sexo masculino, a média de idade foi de 25 anos (variando de dois a 58 anos). Oito pacientes eram procedentes de Portel e um de Viseu. Todos os casos possuíam relatos de contato com morcego com agressão preferencialmente em pé, mais especificamente em hálux (Quadro 1).

Os casos de Portel ocorreram em março e abril de 2004, enquanto que o de Viseu em abril de 2004. O período de incubação variou de um a cinco meses (média de 94 dias, cerca de três meses e meio). O tempo médio de doença foi de 11 dias, oscilando entre seis e 17 dias. Foram descritos como causa do óbito sepse, insuficiência respiratória, edema cerebral, encefalite e hipertensão intracraniana (Quadro 1).

Dentre os sinais e sintomas descritos, todos os pacientes apresentaram quadro febril e paralisia de membros inferiores, de caráter assimétrico. Retenção urinária, mialgia, dor e parestesia em MMII estiveram presentes em 78% dos pacientes, enquanto que disfagia em 67% dos mesmos. Os quadros de desorientação, sialorréia e constipação intestinal envolveram 55% dos pacientes. Quarenta e quatro por cento apresentaram excitação psicomotora, cefaléia, dor de garganta e vômitos. Somente em três casos houve relato de tosse, enquanto que dois pacientes apresentaram fotofobia, rigidez de nuca e epigastralgia na evolução da doença (Tabela 1).

QUADRO 1 - Aspectos clínicos e epidemiológicos dos pacientes com diagnóstico de raiva internados no HUIBB no período de janeiro de 2000 a junho de 2005.

| Variáveis            | Pacientes                        |                                  |                            |                                  |                                  |                                  |                                  |                                  |                                  |
|----------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
|                      | 1                                | 2                                | 3                          | 4                                | 5                                | 6                                | 7                                | 8                                | 9                                |
| Sexo                 | Feminino                         | Masculino                        | Masculino                  | Feminino                         | Feminino                         | Feminino                         | Masculino                        | Masculino                        | Masculino                        |
| Idade                | 21 anos                          | 41 anos                          | 29 anos                    | 10 anos                          | 25 anos                          | 29 anos                          | 02 anos                          | 14 anos                          | 58 anos                          |
| Procedência          | Portel (PA)                      | Portel (PA)                      | Portel (PA)                | Portel (PA)                      | Portel (PA)                      | Portel (PA)                      | Portel (PA)                      | Portel (PA)                      | Viseu (PA)                       |
| Local da agressão    | Pé                               | Hálux                            | Pé                         | Pé                               | Hálux                            | Pé                               | Face / Pé                        | Hálux                            | Hálux                            |
| Tempo de incubação   | 01 mês                           | 04 meses                         | 02 meses                   | 03 meses                         | Não relatado                     | Não relatado                     | 05 meses                         | 03 meses                         | 04 meses                         |
| Tempo de doença      | 06 dias                          | 13 dias                          | 11 dias                    | 08 dias                          | 11 dias                          | 10 dias                          | 06 dias                          | 16 dias                          | 17 dias                          |
| Data da doença       | Março / 2004                     | Março / 2004                     | Março / 2004               | Março / 2004                     | Março / 2004                     | Março / 2004                     | Março / 2004                     | Abril / 2004                     | Maio / 2004                      |
| Causa do óbito       | Insuficiência respiratória aguda | Edema cerebral                   | Edema cerebral             | Sepse                            | Hipertensão intracraniana        | Hipertensão intracraniana        | Encefalite                       | Edema cerebral                   | Meningo encefalite viral         |
| Diagnóstico de raiva | Pesquisa de vírus positiva       | IFD / Pesquisa de vírus positiva | Pesquisa de vírus positiva | IFD / Pesquisa de vírus positiva | IFD / Pesquisa de vírus positiva | IFD / Pesquisa de vírus positiva | IFD / Pesquisa de vírus positiva | IFD / Pesquisa de vírus positiva | IFD / Pesquisa de vírus positiva |

HUIBB, Hospital Universitário João de Barros Barreto; IFD, imunofluorescência direta; PA, Pará. Fonte: DAME, HUIBB, 2004.

TABELA 1 - Sinais e sintomas dos pacientes com diagnóstico de raiva humana internados no HUIBB, no período de janeiro de 2000 a junho de 2005.

| Sinal / Sintoma        | Pacientes |   |   |   |   |   |   |   |   | Total | (%)  |
|------------------------|-----------|---|---|---|---|---|---|---|---|-------|------|
|                        | 1         | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |       |      |
| Febre                  | S         | S | S | S | S | S | S | S | S | 9 / 9 | 100% |
| Paralisia de MMII*     | S         | S | S | S | S | S | S | S | S | 9 / 9 | 100% |
| Retenção urinária      | N         | S | S | S | S | S | N | S | S | 7 / 9 | 78%  |
| Mialgia                | S         | N | N | S | S | S | S | S | S | 7 / 9 | 78%  |
| Dor em MMII            | S         | S | N | S | S | S | N | S | S | 7 / 9 | 78%  |
| Parestesia de MMII     | N         | S | S | S | S | S | N | S | S | 7 / 9 | 78%  |
| Disfagia               | N         | S | N | S | S | N | S | S | S | 6 / 9 | 67%  |
| Desorientação          | N         | S | S | N | N | N | S | S | S | 5 / 9 | 55%  |
| Sialorréia             | S         | N | S | N | N | S | S | S | N | 5 / 9 | 55%  |
| Constipação intestinal | S         | S | S | N | S | N | N | S | N | 5 / 9 | 55%  |
| Excitação psicomotora  | N         | N | S | S | N | N | S | S | N | 4 / 9 | 44%  |
| Vômitos                | S         | N | S | N | S | N | N | S | N | 4 / 9 | 44%  |
| Cefaléia               | S         | N | S | N | S | N | N | S | N | 4 / 9 | 44%  |
| Dor de garganta        | S         | N | S | S | N | N | S | N | N | 4 / 9 | 44%  |
| Tosse                  | N         | S | S | N | S | N | N | N | N | 3 / 9 | 33%  |
| Fotofobia              | S         | N | N | N | N | S | N | N | N | 2 / 9 | 22%  |
| Rigidez nuchal         | N         | N | N | N | N | N | S | S | N | 2 / 9 | 22%  |
| Epigastralgia          | N         | N | N | N | S | S | N | N | N | 2 / 9 | 22%  |
| Espasmos musculares    | N         | N | N | N | N | N | S | N | N | 1 / 9 | 11%  |
| Irritabilidade         | N         | N | N | N | S | N | N | N | N | 1 / 9 | 11%  |
| Delírios               | N         | N | N | N | N | N | N | S | N | 1 / 9 | 11%  |
| Linfadenomegalia       | N         | N | N | N | N | N | N | S | N | 1 / 9 | 11%  |
| Diarréia               | N         | N | S | N | N | N | N | N | N | 1 / 9 | 11%  |
| Aerofobia / Hidrofobia | N         | N | N | N | N | N | N | N | N | 0 / 9 | 0    |
| Convulsão              | N         | N | N | N | N | N | N | N | N | 0 / 9 | 0    |

HUIBB, Hospital Universitário João de Barros Barreto; S, sim; N, não. \* Membros inferiores.

Fonte: DAME, HUIBB, 2004.

Com relação às características laboratoriais dos pacientes com diagnóstico de raiva, 77% apresentaram leucocitose com neutrofilia, média de 15.4k/ $\mu$ L, variando de 10,4 a 27,1k/ $\mu$ L. Como mostra o quadro 2, 80% dos pacientes apresentaram aumento da citometria no LCR, cuja média foi de 153 cel/mm<sup>3</sup> (variando de 32 a 448 cel/mm<sup>3</sup>), além de aumento da proteinorraquia (67%). A celularidade no LCR foi predominantemente de linfomononucleares em 60% dos casos. Não foi observada alteração na glicorraquia. Hipercalcemia (80%) e aumento de aspartato aminotransferase (AST) (67%) também foram achados freqüentes. Cerca de 60% dos casos apresentou aumento de alanina aminotransferase (ALT) e de uréia. Apenas dois pacientes apresentaram aumento da creatinina sérica (Quadro 2).

QUADRO 2 - Características laboratoriais dos pacientes com diagnóstico de raiva internados no HUIBB, no período de janeiro de 2000 a junho de 2005.

| Exames           | Pacientes |   |   |   |   |   |   |   |   | Valores de referência         |
|------------------|-----------|---|---|---|---|---|---|---|---|-------------------------------|
|                  | 1         | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |                               |
| Hemoglobina      | -         | N | N | N | N | D | N | D | D | 11,0 - 13,0 g/dL              |
| Leucócitos       | -         | A | A | A | A | A | A | A | D | 5,0 - 10,0 k/uL               |
| Glicemia         | -         | A | A | N | A | A | A | - | A | 70 - 110 mg/dL                |
| Cloremia         | -         | N | N | - | N | D | D | - | - | 96 - 105 mEq/L                |
| Natremia         | -         | N | N | - | N | D | N | - | N | 130 - 146 mEq/L               |
| Calemia          | -         | D | D | - | N | N | N | - | D | 3.5 - 5.5 mEq/L               |
| Uremia           | -         | A | A | - | N | N | N | - | A | 10 - 40 mg/dL                 |
| Creatinemia      | -         | A | N | - | N | N | N | - | A | 0.4 - 1.2 mg/dL               |
| Calcemia         | -         |   | A | - | A | A |   | - | D | 8.6 - 11.0 mg/dL              |
| AST              | -         | A | N | - | A | A | N | - | A | 4 - 40 UI/mL                  |
| ALT              | -         | N | N | - | A | A |   | - | A | 4 - 40 UI/mL                  |
| Gama GT          | -         | N | N | - | N | N | N | - | N | Até 50 UI/L                   |
| Glicorraquia     | A         | - | N | - | A | N | - | N | N | 40 - 75 mg%                   |
| Proteinorraquia  | A         | - | N | - | N | A | - | A | A | 18 - 40 ng%                   |
| Leucócitos / LCR | A         | - | N | - | A | A | - | A | A | Até 5 células/mm <sup>3</sup> |

A, aumentado; D, diminuído; N, normal; -, não realizado. HUIBB, Hospital Universitário João de Barros Barreto; Fonte: DAME, HUIBB, 2004.

O número total de prontuários referentes à SGB era cinco, porém um não foi disponibilizado. A ocorrência dos casos dessa doença foi de fevereiro de 2000 a julho de 2004. Dentre os quatro casos de SGB relatados, três pertenciam ao sexo masculino, a faixa etária oscilou entre seis e 44 anos, a maioria era procedente de Belém (três pacientes) e o outro caso era de Altamira. Vale ressaltar que um caso não teve história de quadro infeccioso prévio. Dentre os casos que possuíam relato de infecção prévia, foi observado pneumonia, enteroinfecção e quadro inespecífico de febre, vômitos e cefaléia.

O tempo de doença nos pacientes com diagnóstico de SGB variou entre sete e 84 dias. Dois pacientes foram submetidos à ventilação mecânica. O paciente 1 ficou 11 dias com suporte ventilatório, após 23 dias de doença; já o paciente 2 permaneceu sob ventilação mecânica durante apenas um dia, após seis dias de doença (Quadro 3).

QUADRO 3 - Aspectos clínicos e epidemiológicos dos pacientes com diagnóstico de SGB internados no HUIBB, no período de janeiro de 2000 a junho de 2005.

| Variáveis                             | Pacientes                                     |                                              |                        |                        |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------|------------------------|
|                                       | 1                                             | 2                                            | 3                      | 4                      |
| Sexo                                  | Masculino                                     | Masculino                                    | Masculino              | Feminino               |
| Idade                                 | 44 anos                                       | 24 anos                                      | 19 anos                | 06 anos                |
| Procedência                           | Belém (PA)                                    | Belém (PA)                                   | Belém (PA)             | Altamira (PA)          |
| Início da doença                      | Fevereiro / 2000                              | Junho / 2000                                 | Março / 2001           | Julho / 2004           |
| História de quadro infeccioso prévio  | Sim                                           | Não                                          | Sim                    | Sim                    |
| Tipo de infecção prévia               | Febre, vômitos e cefaléia                     | Ausente                                      | Enteroinfecção         | Pneumonia              |
| Tempo de doença                       | 34 dias (23 + 11 dias de ventilação mecânica) | 07 dias (06 + 01 dia de ventilação mecânica) | 18 dias                | 84 dias                |
| Suporte ventilatório mecânico         | Sim                                           | Não                                          | Ignorado               | Sim                    |
| Parestesia                            | Simétrica                                     | Ausente                                      | Ausente                | Ausente                |
| Paralisia                             | Ausente                                       | Ascendente / Assimétrica                     | Ascendente / Simétrica | Ascendente / Simétrica |
| Febre persistente até o quadro de SGB | Sim                                           | Não                                          | Não                    | Sim                    |
| Diagnóstico do óbito                  | SGB                                           | SGB                                          | SGB                    | SGB                    |

HUJBB, Hospital Universitário João de Barros Barreto; PA, Pará; SGB, Síndrome de Guillain-Barré. Fonte: DAME, HUJBB, 2004.

Todos os pacientes com diagnóstico de SGB apresentaram disfagia, três tiveram mialgia e retenção urinária. Dois pacientes apresentaram excitação psicomotora, além de episódios de vômitos e constipação intestinal. Um paciente apresentou desorientação, cefaléia, rigidez de nuca, tosse, sialorréia, epigastralgia, espasmos musculares, dor e parestesia de MMII. Hidrofobia e aerofobia não foram relatados (Tabela 2).

TABELA 2 - Sinais e sintomas dos pacientes com diagnóstico de SGB internados no HUJBB, no período de janeiro de 2000 a junho de 2005.

| Sinais / Sintomas  | Pacientes |   |   |   | Total |
|--------------------|-----------|---|---|---|-------|
|                    | 1         | 2 | 3 | 4 |       |
| Disfagia           | S         | S | S | S | 4 / 4 |
| Mialgia            | S         | S | S | N | 3 / 4 |
| Paralisia de MMII* | N         | S | S | S | 3 / 4 |
| Retenção urinária  | N         | S | S | S | 3 / 4 |
| Excitação          | N         | N | S | S | 2 / 4 |
| Psicomotora        |           |   |   |   |       |
| Febre              | S         | N | N | S | 2 / 4 |

|                        |   |   |   |   |       |
|------------------------|---|---|---|---|-------|
| Vômitos                | S | S | N | N | 2 / 4 |
| Constipação intestinal | N | S | S | N | 2 / 4 |
| Dor em MMII            | N | S | S | N | 2 / 4 |
| Desorientação          | N | S | N | N | 1 / 4 |
| Cefaléia               | S | N | N | N | 1 / 4 |
| Rigidez de nuca        | S | N | N | N | 1 / 4 |
| Tosse                  | N | N | N | S | 1 / 4 |
| Sialorréia             | N | N | S | N | 1 / 4 |
| Epigastralgia          | N | S | N | N | 1 / 4 |
| Espasmos musculares    | S | N | N | N | 1 / 4 |
| Parestesia de MMII     | S | N | N | N | 1 / 4 |
| Irritabilidade         | N | N | N | N | 0 / 4 |
| Delírios               | N | N | N | N | 0 / 4 |
| Convulsão              | N | N | N | N | 0 / 4 |
| Fotofobia              | N | N | N | N | 0 / 4 |
| Aerofobia / Hidrofobia | N | N | N | N | 0 / 4 |
| Dor de garganta        | N | N | N | N | 0 / 4 |
| Linfadenomegalia       | N | N | N | N | 0 / 4 |
| Diarréia               | N | N | N | N | 0 / 4 |

HUJBB, Hospital Universitário João de Barros Barreto; S, sim; N, não;

\*Membros inferiores. Fonte: DAME, HUJBB, 2004.

O paciente 1 foi o único que apresentou parestesia de membros inferiores, porém em três casos houve o aparecimento de paralisia ascendente. Vale ressaltar que o paciente 2, embora sem história de febre, teve uma doença de curta duração (sete dias) com paralisia ascendente, assimétrica e quadro de desorientação, o que não é comum na SGB. O paciente 3, por sua vez, embora com doença mais prolongada (18 dias), apresentou além de dor em membros inferiores e paralisia ascendente dos mesmos, sialorréia e excitação psicomotora, o que poderia alertar para possível caso de raiva (Tabela 2).

Quanto às características laboratoriais, dois pacientes com diagnóstico de SGB, apresentaram anemia, três cursaram com leucocitose e neutrofilia. Três pacientes evoluíram com hiponatremia e dois com hipocalcemia. Dois pacientes apresentaram aumento dos níveis séricos de uréia, creatinina, AST, ALT, além de hipercalcemia. A dosagem de gama glutamil transferase (GGT) foi realizada em somente um paciente, com valor aumentado. A coleta do LCR com posterior análise laboratorial foi feita em apenas um paciente, revelando aumento dos valores de glicose, proteínas e leucócitos (53 cel/mm<sup>3</sup> com predomínio de polimorfonucleares) (Quadro 4).

QUADRO 4 - Características laboratoriais dos pacientes com diagnóstico de SGB internados no HUIBB, no período de janeiro de 2000 a junho de 2005.

| Exames           | Pacientes |   |   |   |                               |
|------------------|-----------|---|---|---|-------------------------------|
|                  | 1         | 2 | 3 | 4 | Valores de referência         |
| Hemoglobina      | A         | N | D | D | 11,0 - 13,0 g/dL              |
| Leucócitos       | A         | N | A | A | 5,0 - 10,0 k/uL               |
| Glicemia         | A         | A | A | N | 70 - 110 mg/dL                |
| Cloremia         | -         | N | N | - | 96 - 105 mEq/L                |
| Natremia         | D         | D | D | N | 130 - 146 mEq/L               |
| Calemia          | D         | A | N | D | 3.5 - 5.5 mEq/L               |
| Uremia           | N         | A | A | N | 10 - 40 mg/dL                 |
| Creatinemia      | D         | A | A | N | 0.4 - 1.2 mg/dL               |
| Calcemia         | A         | D |   | A | 8.6 - 11.0 mg/dL              |
| AST              | -         | A | A | - | 4 - 40 UI/mL                  |
| ALT              | -         | A | A | - | 4 - 40 UI/mL                  |
| Gama GT          | -         | - | A | - | Até 50 UI/L                   |
| Glicorraquia     | A         | - | - | - | 40 - 75 mg%                   |
| Proteinorraquia  | A         | - | - | - | 18 - 40 ng%                   |
| Leucócitos / LCR | A         | - | - | - | Até 5 células/mm <sup>3</sup> |

A, aumentado; D, diminuído; N, normal; -, não realizado; HUIBB, Hospital Universitário João de Barros Barreto; Fonte: DAME, HUIBB, 2004.

Dentre os pacientes com diagnóstico de SGB, somente o paciente 1 apresentou hemocultura positiva para *Pseudomonas aeruginosa* (a coleta de material para a análise foi realizada no oitavo dia após o início da ventilação mecânica). O paciente 4, por sua vez, apresentou urocultura positiva para *Cândida albicans* e cultura de secreção de traquéia positiva para *Pseudomonas aeruginosa*.

Durante a revisão dos prontuários de encefalite / meningoencefalite, foram solicitados 27, sendo disponibilizados, somente 23. Destes 23 casos com evolução fatal, 61% (n = 14) pertenciam ao sexo feminino, 30% (n = 7) eram procedentes de Belém, 13% (n = 3) de Ananindeua, 9% (n = 2) de Abaetetuba, mesmo percentual encontrado para os municípios de Tailândia e de Tomé-Açu. O restante dos casos foi distribuído entre Igarapé-Açu, Castanhal, Cametá, Dom Eliseu, Igarapé-Mirim, Portel (cidades do Estado do Pará) e apenas um caso procedente do Estado do Amapá (Quadro 5).

QUADRO 5 – Aspectos clínicos e epidemiológicos dos pacientes com diagnóstico de encefalite / meningoencefalite não especificada, de evolução fatal, internados no HUJBB, no período de janeiro de 2000 a junho de 2005.

| Variáveis            | Pacientes               |                              |                   |                  |                             |                 |
|----------------------|-------------------------|------------------------------|-------------------|------------------|-----------------------------|-----------------|
|                      | 1                       | 2                            | 3                 | 4                | 5                           | 6               |
| Sexo                 | Feminino                | Feminino                     | Masculino         | Feminino         | Feminino                    | Masculino       |
| Idade                | 07 anos                 | 05 meses                     | 17 anos           | 03 anos          | 24 anos                     | 27 anos         |
| Procedência          | Igarapé-Açu (PA)        | Belém (PA)                   | Castanhal (PA)    | Tailândia (PA)   | Belém (PA)                  | Ananindeua (PA) |
| Início da doença     | Janeiro / 2000          | Janeiro / 2000               | Janeiro / 2000    | Julho / 2000     | Agosto / 2000               | Não relatado    |
| Tempo de doença      | 14 dias                 | 40 dias                      | 17 dias           | 12 dias          | 02 meses                    | Não relatado    |
| Diagnóstico de óbito | Meningoencefalite viral | Meningoencefalite bacteriana | Meningoencefalite | Encefalite viral | Meningoencefalite purulenta | Encefalite      |

| Variáveis            | Pacientes         |                  |                         |                   |                 |                         |
|----------------------|-------------------|------------------|-------------------------|-------------------|-----------------|-------------------------|
|                      | 7                 | 8                | 9                       | 10                | 11              | 12                      |
| Sexo                 | Feminino          | Masculino        | Masculino               | Feminino          | Masculino       | Feminino                |
| Idade                | 55 meses          | 13 anos          | 06 anos                 | 01 ano            | 10 anos         | 05 anos                 |
| Procedência          | Ananindeua (PA)   | Cametá (PA)      | Dom Eliseu (PA)         | Tomé-Açu (PA)     | Ananindeua (PA) | Abaetetuba (PA)         |
| Início da doença     | Novembro / 2000   | Fevereiro / 2001 | Abril / 2001            | Abril / 2001      | Setembro / 2001 | Setembro / 2001         |
| Tempo de doença      | 01 mês            | 40 dias          | 15 dias                 | 55 dias           | 13 dias         | 24 dias                 |
| Diagnóstico de óbito | Meningoencefalite | Encefalite viral | Meningoencefalite viral | Meningoencefalite | Encefalite      | Meningoencefalite viral |

(Continuação)

| Variáveis            | Pacientes                    |              |                      |                             |                         |                              |
|----------------------|------------------------------|--------------|----------------------|-----------------------------|-------------------------|------------------------------|
|                      | 13                           | 14           | 15                   | 16                          | 17                      | 18                           |
| Sexo                 | Masculino                    | Feminino     | Masculino            | Feminino                    | Masculino               | Feminino                     |
| Idade                | 20 anos                      | 03 anos      | 03 meses             | 01 ano                      | 04 anos                 | 11 anos                      |
| Procedência          | Iguarapé-Mirim (PA)          | Belém (PA)   | Belém (PA)           | Belém (PA)                  | Belém (PA)              | Portel (PA)                  |
| Início da doença     | Fevereiro / 2002             | Abril / 2002 | Junho / 2002         | Agosto / 2002               | Outubro / 2002          | Fevereiro / 2003             |
| Tempo de doença      | 10 dias                      | 04 dias      | 28 dias              | 05 dias                     | 13 dias                 | 27 dias                      |
| Diagnóstico de óbito | Meningoencefalite Bacteriana | Encefalite   | Meningite bacteriana | Meningoencefalite purulenta | Meningoencefalite viral | Meningoencefalite bacteriana |

| Variáveis            | Pacientes        |                                         |                         |                   |                  |
|----------------------|------------------|-----------------------------------------|-------------------------|-------------------|------------------|
|                      | 19               | 20                                      | 21                      | 22                | 23               |
| Sexo                 | Feminino         | Masculino                               | Feminino                | Feminino          | Feminino         |
| Idade                | 10 meses         | 06 meses                                | 05 anos                 | 07 anos           | 05 anos          |
| Procedência          | Abaetetuba (PA)  | Tomé-Açu (PA)                           | Amapá (AP)              | Belém (PA)        | Tailândia (PA)   |
| Início da doença     | Junho / 2003     | Outubro / 2003                          | Novembro / 2003         | Maio / 2004       | Julho / 2004     |
| Tempo de doença      | 05 dias          | 01 dia                                  | 32 dias                 | 09 dias           | 06 dias          |
| Diagnóstico de óbito | Encefalite viral | Insuficiência cardio-respiratória aguda | Meningoencefalite viral | Meningoencefalite | Encefalite viral |

AP, Amapá; IFD, imunofluorescência direta; HUIBB, Hospital Universitário João de Barros Barreto; PA, Pará. Fonte: DAME, HUIBB, 2004.

A faixa etária dos pacientes variou entre três meses e 27 anos. O período de aparecimento dos casos foi de janeiro de 2000 a julho de 2004. O tempo de doença variou de um a 55 dias (média de 21 dias). É importante ressaltar que 18 pacientes (78%) neste grupo de 23 foram submetidos à ventilação mecânica. O período de suporte ventilatório oscilou de um a 28 dias (média de cinco dias).

Sobre a ventilação mecânica, é importante relatar o período da mesma para cada paciente. O paciente 1, de sete anos de idade, procedente de Iguarapé-Açu e diagnóstico de meningoencefalite viral, apresentou tempo de doença de 14 dias, sendo que permaneceu sete destes, sob ventilação mecânica. O paciente 3, de 17 anos, procedente de Castanhal, teve tempo de doença de 17 dias e permanência sob ventilação mecânica de quatro dias. O paciente 4, de três anos e vindo de Tailândia, teve tempo de doença de 12 dias e ficou sob ventilação mecânica por dois dias.

No caso do paciente 9, de seis anos de idade, com procedência de Dom Eliseu e tempo de doença de 15 dias, não houve instalação de suporte ventilatório. O mesmo recebeu diagnóstico de óbito de meningoencefalite viral. O paciente 11, de 10 anos, por sua vez, era procedente de Ananindeua, apresentou tempo de doença de 13 dias e recebeu suporte ventilatório por apenas um dia. Seu diagnóstico de óbito foi de encefalite.

O paciente 18, de 11 anos de idade, procedente de Portel, apresentou tempo de doença de 27 dias, tendo permanecido quatro destes sob ventilação mecânica. O paciente 19, de apenas 10 meses, procedente de Abaetetuba, teve diagnóstico de óbito de encefalite viral, além de tempo de doença de cinco dias e permanência sob ventilação mecânica de dois dias.

O paciente 22, de sete anos, por sua vez, era procedente de Belém, apresentou tempo de doença de nove dias e recebeu suporte ventilatório por quatro dias. Seu diagnóstico de óbito foi de meningoencefalite. No caso do paciente 23, de cinco anos de idade, com procedência de Tailândia e tempo de doença de apenas seis dias, houve instalação de suporte ventilatório por dois dias. O mesmo recebeu diagnóstico de óbito de encefalite viral. O início da doença de ambos ocorreu no ano 2004.

Várias impressões diagnósticas foram enquadradas como causa de óbito, tais como meningoencefalite viral, meningoencefalite bacteriana, meningoencefalite purulenta, encefalite viral, meningite bacteriana e insuficiência cardio-respiratória aguda.

Em relação aos sinais e sintomas, a febre foi o sinal mais freqüente, presente em todos os casos. Posteriormente, 83% apresentaram desorientação, 70% retenção urinária e 57% disfagia. Cerca de 52% dos pacientes apresentaram rigidez de nuca. Em 48%, vômitos e crises convulsivas estiveram presentes, enquanto que mialgia foi descrita em 39% dos casos. Excitação psicomotora e constipação intestinal foram descritos em 35% dos casos; 30% dos pacientes tiveram tosse e lesões cutâneas. Vale ressaltar que sialorréia foi relatada em 26% dos casos, cefaléia em 22% e diarreia em 17%. Cerca de 13% dos pacientes apresentaram espasmos musculares, e somente em 9% dos casos houve relato de epigastralgia e visceromegalias. Irritabilidade, delírios, fotofobia e dor de garganta estiveram presentes em 4% dos casos. Nenhum paciente apresentou aerofobia, hidrofobia, linfadenomegalia, dor, parestesia e paralisia de membros inferiores (Tabela 3).

TABELA 3 - Sinais e sintomas dos pacientes com diagnóstico de encefalite / meningoencefalite internados no HUIBB, no período de janeiro de 2000 a junho de 2005.

| Sinal / Sintoma        | Pacientes |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |
|------------------------|-----------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
|                        | 1         | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Febre                  | S         | S | S | S | S | S | S | S | S | S  | S  | S  |
| Desorientação          | S         | S | S | S | S | S | S | S | S | S  | N  | S  |
| Retenção urinária      | S         | S | S | S | S | S | S | S | S | N  | S  | S  |
| Disfagia               | N         | S | S | S | S | S | S | S | S | S  | S  | N  |
| Rigidez nucal          | N         | N | N | S | S | N | S | N | N | S  | N  | S  |
| Convulsão              | S         | N | N | S | N | N | N | S | S | S  | N  | N  |
| Vômitos                | N         | S | S | S | S | N | N | N | S | N  | N  | S  |
| Mialgia                | S         | N | N | S | N | S | N | N | S | S  | S  | N  |
| Excitação psicomotora  | N         | N | N | N | S | N | N | N | S | S  | N  | N  |
| Constipação intestinal | S         | N | N | S | S | N | S | N | N | N  | N  | S  |
| Tosse                  | N         | N | N | S | S | N | N | N | N | S  | S  | S  |
| Lesões cutâneas        | N         | N | N | N | N | N | N | S | N | N  | N  | N  |
| Sialorréia             | N         | S | S | S | N | N | N | N | S | N  | S  | N  |
| Cefaléia               | S         | N | N | N | S | N | N | N | N | N  | S  | S  |
| Diarreia               | N         | S | S | S | N | N | N | N | N | N  | N  | N  |
| Espasmos musculares    | N         | N | N | N | N | N | N | S | N | S  | N  | N  |
| Epigastralgia          | N         | S | S | N | N | N | N | N | N | N  | N  | N  |
| Visceromegalias        | N         | N | N | N | N | N | N | N | N | N  | N  | N  |
| Irritabilidade         | N         | N | N | N | N | N | N | N | N | N  | N  | N  |
| Delírios               | N         | N | N | N | N | N | N | N | S | N  | N  | N  |

|                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Fotofobia              | N | N | N | N | S | N | N | N | N | N | N | N |
| Dor de garganta        | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N |
| Linfadenomegalia       | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N |
| Parestesia de MMII*    | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N |
| Paralisia de MMII      | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N |
| Dor em MMII            | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N |
| Aerofobia / Hidrofobia | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N |

(Continuação)

| Sinal / Sintoma        | Pacientes |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    | Total | (%)  |
|------------------------|-----------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-------|------|
|                        | 13        | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 |       |      |
| Febre                  | S         | S  | S  | S  | S  | S  | S  | S  | S  | S  | S  | 23/23 | 100% |
| Desorientação          | S         | S  | N  | N  | S  | S  | S  | N  | S  | S  | S  | 19/23 | 83%  |
| Retenção urinária      | S         | N  | S  | N  | N  | N  | S  | N  | S  | S  | N  | 16/23 | 70%  |
| Disfagia               | N         | N  | N  | N  | N  | N  | S  | N  | S  | N  | S  | 13/23 | 57%  |
| Rigidez nucal          | S         | N  | N  | S  | S  | S  | S  | N  | S  | N  | S  | 12/23 | 52%  |
| Convulsão              | N         | S  | S  | N  | S  | S  | N  | N  | N  | S  | S  | 11/23 | 48%  |
| Vômitos                | S         | S  | N  | N  | S  | S  | N  | S  | N  | N  | N  | 11/23 | 48%  |
| Mialgia                | S         | S  | N  | S  | N  | N  | N  | N  | N  | N  | N  | 9/23  | 39%  |
| Excitação psicomotora  | S         | N  | S  | N  | N  | N  | N  | S  | N  | S  | S  | 8/23  | 35%  |
| Constipação intestinal | N         | N  | N  | N  | N  | S  | N  | N  | S  | S  | N  | 8/23  | 35%  |
| Tosse                  | S         | N  | S  | N  | N  | N  | N  | N  | N  | N  | N  | 7/23  | 30%  |
| Lesões cutâneas        | S         | N  | S  | N  | S  | N  | S  | S  | S  | N  | N  | 7/23  | 30%  |
| Sialorréia             | N         | N  | N  | N  | N  | N  | N  | N  | S  | N  | N  | 6/23  | 26%  |
| Cefaléia               | N         | N  | N  | N  | N  | S  | N  | N  | N  | N  | N  | 5/23  | 22%  |
| Diarréia               | N         | N  | S  | N  | N  | N  | N  | N  | N  | N  | N  | 4/23  | 17%  |
| Espasmos musculares    | N         | N  | N  | N  | S  | N  | N  | N  | N  | N  | N  | 3/23  | 13%  |
| Epigastralgia          | N         | N  | N  | N  | N  | N  | N  | N  | N  | N  | N  | 2/23  | 9%   |
| Visceromegalias        | S         | N  | N  | N  | N  | N  | N  | N  | S  | N  | N  | 2/23  | 9%   |
| Irritabilidade         | N         | N  | S  | N  | N  | N  | N  | N  | N  | N  | N  | 1/23  | 4%   |
| Delírios               | N         | N  | N  | N  | N  | N  | N  | N  | N  | N  | N  | 1/23  | 4%   |
| Fotofobia              | N         | N  | N  | N  | N  | N  | N  | N  | N  | N  | N  | 1/23  | 4%   |
| Dor de garganta        | N         | N  | N  | N  | N  | N  | N  | N  | N  | S  | N  | 1/23  | 4%   |
| Linfadenomegalia       | N         | N  | N  | N  | N  | N  | N  | N  | N  | N  | N  | 0/23  | 0    |
| Parestesia de MMII*    | N         | N  | N  | N  | N  | N  | N  | N  | N  | N  | N  | 0/23  | 0    |
| Paralisia de MMII      | N         | N  | N  | N  | N  | N  | N  | N  | N  | N  | N  | 0/23  | 0    |
| Dor em MMII            | N         | N  | N  | N  | N  | N  | N  | N  | N  | N  | N  | 0/23  | 0    |
| Aerofobia / Hidrofobia | N         | N  | N  | N  | N  | N  | N  | N  | N  | N  | N  | 0/23  | 0    |

HUJBB, Hospital Universitário João de Barros Barreto; S, sim; N, não; \* Membros inferiores.

Fonte: DAME, HUJBB, 2004.

Em relação aos dados laboratoriais, 43% dos pacientes cursaram com anemia, enquanto que 48% apresentaram leucocitose (média de 26,0 k/ $\mu$ L, variando de 16,0 a

52,7k/ $\mu$ L) com neutrofilia. Cerca de 67% dos pacientes apresentaram hipercalcemia. Hipocalemia foi identificada em 62% dos casos, 44% com hipercloremia e 41%, hipernatremia. Os valores de uréia sofreram aumento em 37% dos casos. No que se refere à análise do LCR, 33% apresentaram hiperglicorraquia e 67%, hiperproteínorraquia, enquanto que 89% tiveram aumento nos valores de leucócitos com predomínio de linfomononucleares (média de 230 cel/mm<sup>3</sup>, variando de 21 a 1305) (Quadro 6).

Nos casos rotulados como meningoencefalite purulenta ou bacteriana, não houve isolamento / identificação da bactéria no LCR. Entretanto, o paciente 8 apresentou cultura de secreção de traquéia positiva para *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* e hemocultura positiva para *Staphylococcus aureus*, o que pode ter sido em decorrência de uma infecção hospitalar. Já o paciente 13 teve hemocultura com crescimento de *Staphylococcus aureus* e o paciente 15 apresentou hemocultura positiva para *Staphylococcus aureus* e *Enterobacter sp*, ou seja, também pode se tratar de uma infecção hospitalar, pois o paciente permaneceu doente por 28 dias.

QUADRO 6 - Características laboratoriais dos pacientes com diagnóstico de encefalite / meningoencefalite internados no HUIBB, no período de janeiro de 2000 a junho de 2005.

| Exames           | Pacientes |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    | Valores de referência         |
|------------------|-----------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-------------------------------|
|                  | 1         | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 |                               |
| Hemoglobina      | D         | N | A | N | N | N | N | D | N | D  | N  | D  | N  | D  | D  | -  | N  | D  | D  | -  | D  | N  | D  | 11,0 - 13,0 g/dL              |
| Leucócitos       | N         | D | D | N | N | D | N | A | A | D  | A  | A  | A  | A  | A  | -  | A  | A  | A  | -  | A  | N  | N  | 5,0 – 10,0 k/uL               |
| Glicemia         | A         | A | A | A | A | A | A | A | A | A  | A  | A  | A  | A  | A  | -  | N  | A  | A  | D  | A  | N  | A  | 70 - 110 mg/dL                |
| Cloremia         | A         | A | - | A | D | A | D | N | D | D  | N  | A  | A  | N  | A  | -  | D  | N  | -  | A  | N  | -  | -  | 96 - 105 mEq/L                |
| Natremia         | N         | A | A | A | N | A | D | D | N | D  | N  | A  | N  | N  | D  | -  | A  | A  | A  | N  | D  | A  | N  | 130 - 146 mEq/L               |
| Calemia          | D         | D | N | D | N | D | D | D | D | D  | N  | N  | D  | N  | D  | -  | A  | D  | D  | A  | -  | D  | N  | 3.5 - 5.5 mEq/L               |
| Uremia           | N         | N | A | - | N | A | A | A | - | D  | N  | N  | A  | N  | N  | -  | -  | -  | -  | A  | N  | N  | -  | 10 - 40 mg/dL                 |
| Creatinemia      | N         | N | D | - | N | N | A | N | - | D  | N  | D  | A  | N  | D  | -  | N  | -  | -  | N  | N  | N  | -  | 0.4 - 1.2 mg/dL               |
| Calcemia         | A         | A | A | A | - | A | - | D | A | D  | A  | D  | A  | -  | -  | -  | D  | A  | -  | -  | -  | N  | A  | 8.6 - 11.0 mg/dL              |
| AST              | -         | - | - | - | - | N | N | - | - | A  | -  | -  | A  | A  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | A  | -  | -  | 4 - 40 UI/mL                  |
| ALT              | -         | - | - | - | - | N | N | - | - | A  | -  | -  | N  | N  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | A  | -  | -  | 4 - 40 UI/mL                  |
| Gama GT          | -         | - | - | - | - | - | - | - | - | N  | -  | -  | A  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | Até 50 UI/L                   |
| Glicorraquia     | -         | A | N | A | D | - | - | N | A | N  | A  | N  | N  | -  | D  | D  | D  | N  | A  | D  | -  | N  | A  | 40 - 75 mg%                   |
| Proteinorraquia  | -         | A | A | N | A | - | - | N | N | A  | D  | D  | A  | -  | A  | A  | D  | A  | A  | A  | -  | A  | A  | 18 - 40 ng%                   |
| Leucócitos / LCR | -         | A | A | N | A | - | - | A | A | A  | A  | A  | A  | -  | A  | A  | A  | A  | N  | A  | -  | A  | A  | Até 5 células/mm <sup>3</sup> |

A, aumentado; D, diminuído; N, normal; -, não realizado. Fonte: DAME, HUIBB, 2004.

## 7. DISCUSSÃO

Dentre os dez pacientes com diagnóstico de raiva humana internados no HUIBB, nove ocorreram em 2004, um proveniente de Viseu e os outros oito vindos do município de Portel, local do principal surto de raiva humana ocorrido nesse ano no Estado do Pará. Nenhum dos pacientes com SGB veio das referidas localidades, sendo provenientes de Belém (três pacientes) e Altamira (um paciente). Dos 23 pacientes com diagnóstico de encefalite / meningoencefalite, apenas um caso, ocorrido em 2003, era procedente de Portel, sendo então plausível a suspeita de raiva. Entretanto, vale ressaltar que o vírus rábico tem sido isolado de morcegos em diversas localidades do Brasil, inclusive em centros urbanos. Além disso, tem sido notificado um grande número de casos de raiva bovina em todo o país, a qual é transmitida essencialmente por morcegos hematófagos (SVS / MS, 2006).

Segundo dados da literatura, o tempo médio de doença observado para a raiva é de sete e 14 dias, respectivamente, para as formas furiosa e parálitica, o que pode eventualmente ser prolongado graças ao suporte ventilatório e hemodinâmico. Entretanto, considerando dados publicados, este tempo de doença nunca excedeu a dois meses (HEMACHUDHA, 2002, p.102). Nos casos de raiva humana ocorridos em 2004, o maior tempo de doença registrado foi de 17 dias.

No que se refere aos casos de encefalite / meningoencefalite, dois ocorreram em 2004 e quatro em 2003, sendo um de Portel (paciente 18), outro de Abaetetuba (paciente 19), um terceiro de Tomé Açu (paciente 20) e o quarto do Estado do Amapá (paciente 21); os demais ocorreram entre os anos de 2000 a 2003. Os dois casos de 2004, ocorridos em maio e julho (pacientes 22 e 23), foram crianças que evoluíram a óbito após nove e seis dias de doença, respectivamente, tendo como diagnóstico meningoencefalite e encefalite sem causa esclarecida. O caso de encefalite era procedente de Tailândia, já o caso de meningoencefalite era de Belém, não havendo anotação no prontuário quanto à realização de viagens no período anterior ao aparecimento da doença. Chama a atenção, o fato dessas crianças terem apresentado quadro clínico de doença viral, de evolução neurológica rápida e grave, com desorientação, excitação psicomotora e convulsão. A criança procedente de Belém (paciente 22, tabela 3) apresentava ainda dor de garganta, retenção urinária e constipação intestinal, o que acompanhado do quadro neurológico, também é frequente em

pacientes com encefalite pelo vírus rábico, e que também foi observado nos casos de Portel. Por esses motivos, podemos sugerir que os casos 22 e 23 de encefalite / meningoencefalite poderiam ser considerados como suspeitos de raiva. O paciente 19 também se enquadraria como suspeito de raiva, considerando o tempo de doença e o quadro clínico. No que se refere ao caso de Portel, por mais que tenha vindo da região do surto de 2004, as características clínicas e laboratoriais eram mais compatíveis com infecção bacteriana, com leucocitose de 11,1 k/ $\mu$ L e contagem de leucócitos no LCR de 95 cel/mm<sup>3</sup>, com predomínio de linfomononucleares. Para os casos 20 e 21, não há informações mais sólidas para incluí-los com mais precisão como suspeitos de raiva.

Com relação à história de quadro infeccioso prévio, dos quatro pacientes com diagnóstico de SGB, três tiveram relatos de infecção incluindo pneumonia, enteroinfecção e quadro inespecífico de febre, vômitos e cefaléia; portanto a maioria apresentou algum quadro de infecção pregressa, o que corresponde com os achados da literatura, uma vez que a SGB possui caráter autoimune, geralmente desencadeado por um quadro infeccioso (ANG, 2003, p.61). Infecções prévias, em geral uma a três semanas anteriores ao aparecimento do quadro de SGB, estão presentes em 75% dos casos, e são usualmente de origem pulmonar ou gastrointestinal (ASBURY, 2001).

Vale ressaltar que dois pacientes com diagnóstico de SGB apresentaram febre persistente, um dos quais (paciente 1) evoluiu com tempo de doença de 23 dias, dos quais 11 com suporte ventilatório. A ausência de paralisia relatada no prontuário não está bem clara, apesar da presença de parestesia de caráter simétrico em membros inferiores.

No caso do paciente de número dois (quadro 3), mesmo sem febre, mas com presença de paralisia do tipo assimétrica com evolução muito rápida para o óbito (sete dias) e quadro de desorientação, disfagia, dor em membros inferiores, retenção urinária e constipação intestinal também não poderia ser afastada a hipótese de raiva humana. Embora a febre seja um sintoma freqüente na raiva, casos da doença sem história de febre, ou com episódios febris de menor intensidade e / ou freqüência, podem ser menos valorizados, e por isso não registrados em prontuários médicos. Recentemente, foram relatados casos de raiva após transplante de órgãos, ocorridos nos EUA, os quais tiveram como doador um paciente que apresentou hemorragia sub-aracnóidea e quadro de deterioração neurológica, com febre pouco valorizada, sem um quadro infeccioso exuberante (SRINIVASAN, 2005, p.1103).

Para o paciente com diagnóstico de SGB, também afebril (paciente 3), chama atenção o fato de ter apresentado disfagia, excitação psicomotora, retenção urinária, constipação intestinal e sialorréia, com evolução para o óbito após 18 dias de doença. Este caso também poderia se encaixar como suspeito para raiva.

A disfunção de bexiga na SGB não é comum, e quando ocorre é transitória. Por este motivo, quando houver retenção ou incontinência urinária de forma proeminente, outros diagnósticos devem ser considerados (ASBURY, 2001).

Em se tratando de contato com animal suspeito para transmissão do vírus rábico, todos os pacientes com diagnóstico de raiva tiveram relato de mordedura por morcego. Vale lembrar que o contato com morcego relaciona-se com grande parte dos casos de raiva na sua forma paralítica em humanos e outros animais (SCHNEIDER, 2001, p.1535). Não havia relato de contato com animal suspeito para nenhum dos pacientes com diagnóstico de SGB, enquanto que dois pacientes enquadrados no diagnóstico de meningoencefalite possuíam relato de exposição: um paciente sofreu arranhadura, enquanto que outro sofreu mordedura por cão. O primeiro foi o paciente 11, de 10 anos de idade, procedente de Ananindeua. Apresentou tempo de doença de 13 dias e permaneceu sob ventilação mecânica por apenas um dia. Quanto às características clínicas apresentou febre, cefaléia, mialgia, sialorréia e retenção urinária. Enquanto que o paciente 9, de seis anos de idade, procedente de Dom Eliseu, teve tempo de incubação de dois meses e tempo de doença de 15 dias. Não ficou sob suporte ventilatório mecânico. Em relação aos aspectos clínicos foi relatada a presença de febre, excitação psicomotora, desorientação, retenção urinária, convulsão, sialorréia, vômitos e crises convulsivas. Não há relato nos prontuários de ambos os pacientes sobre a administração de profilaxia após o contato com os animais. Nesses dois casos, não só o quadro clínico, mas a evidência epidemiológica de contato com animal suscetível de estar infectado com o vírus rábico, reforçam a hipótese de raiva.

A falta de epidemiologia, isto é, a ausência de história de mordedura por animais, não deve afastar o diagnóstico de raiva, uma vez que na literatura é relatado que em cerca de 20% dos casos de raiva transmitida por morcego não há a noção de mordedura por estes animais (WARRELL, 2004, p.960). Isso se deve às lesões pequenas e indolores causadas por morcegos, especialmente em crianças, que apresentam sono mais profundo e podem não relatar pequenos acidentes com animais silvestres.

É importante destacar que casos de raiva humana de forma atípica, que não se enquadram nem na forma furiosa, nem na forma paralítica da doença, podem ser causados especialmente por vírus rábico transmitido por morcegos, e que portanto, qualquer quadro de encefalite, de causa não esclarecida, que evolua a óbito, com ou sem história de agressão por animal, deve ser investigado como possível caso de raiva (HEMACHUDHA, 2002, p.103).

O período de incubação para a raiva humana é geralmente de um a dois meses (KNIPE, 2001, p.9). Os casos de raiva ocorridos em 2004, descritos neste estudo, tiveram um período de incubação que variou de um a cinco meses. Entre os casos de encefalite / meningoencefalite, onde foi relatada agressão por animais, esta ocorreu cerca de dois meses antes do início da doença, reforçando a possibilidade de raiva para estes casos.

Através de investigações epidemiológicas, foi identificado que o contato entre humanos e morcegos é bastante comum nos municípios de Portel e Viseu, fazendo com que os moradores das referidas localidades, em função da frequência das repetidas exposições, tenham tratado as mesmas com certo descaso. Com a presença das autoridades nos locais, foram identificados casos cuja agressão aconteceu até 12 meses antes da notificação do surto de raiva humana, os quais receberam tratamento pós-exposição adequado (ROSA, 2006, p.1200).

Os principais achados da literatura acerca das características clínicas da forma paralítica da raiva humana envolvem principalmente a dor local onde houve contato com o animal suspeito, que evolui para parestesia e culmina com o aparecimento de paralisia ascendente progressiva de caráter assimétrico (REZENDE, 1997, p.387).

No que se refere aos sinais e sintomas dos nove pacientes que se enquadraram na forma paralítica da raiva humana, todos apresentaram paralisia de membros inferiores, de caráter assimétrico e ascendente. Grande parte dos pacientes diagnosticados com SGB apresentaram quadro de paralisia simétrica e ascendente, e somente um paciente teve quadro semelhante à raiva paralítica, com paralisia assimétrica e ascendente. Entretanto, não se pode descartar a possibilidade de que os pacientes com paralisia simétrica já tenham chegado ao HUIBB com a doença mais avançada, o que ocultou o caráter assimétrico inicial do quadro paralítico. Mesmo assim, a característica de paralisia simétrica não deve descartar a possibilidade de diagnóstico de raiva humana. Vale lembrar que o caso de raiva

de Viseu foi de paralisia simétrica, segundo relato de prontuário. É interessante relatar que este caso de raiva procedente de Viseu foi internado no HUIBB com o diagnóstico de entrada como sendo de SGB. Foi somente após que o alerta do surto de raiva naquele município foi dado, que a equipe médica levantou a possibilidade de raiva, o que foi confirmado após o óbito.

Determinados sinais e sintomas tornaram difícil a diferenciação entre as três patologias, pois estiveram presentes em um grande número de casos, incluindo febre e retenção urinária. Tais achados fazem parte da evolução clínica das doenças neurológicas infecciosas.

A sialorréia e as alterações comportamentais, incluindo excitação psicomotora e desorientação, são alterações mais frequentes na forma furiosa da raiva humana, porém a presença de sialorréia e desorientação esteve presente em seis e excitação psicomotora em cinco pacientes com diagnóstico de raiva humana (HEMACHUDHA, 2002, p.103). No caso dos pacientes com SGB, somente um apresentou sialorréia, dois tiveram quadro de excitação psicomotora e somente um paciente teve desorientação. A desorientação, a excitação psicomotora e a sialorréia estiveram presentes, respectivamente, em 19 (incluindo os dois casos que relataram contato com cão), oito e seis pacientes com diagnóstico de meningoencefalite, respectivamente.

O paciente de evolução fatal em função de raiva humana que teve contato com cão foi o único que apresentou sinais e sintomas compatíveis com a forma furiosa da doença, tais como hidrofobia, aerofobia e convulsão – sintomas esses negativos entre os outros nove pacientes com diagnóstico de raiva paralítica no período do estudo. Vale ressaltar que dentre os pacientes com diagnóstico clínico de encefalite / meningoencefalite, foram identificados dois casos onde houve contato com cão, um procedente de Dom Eliseu e outro de Ananindeua, ambos ocorridos em 2001. Ao considerarmos raiva nestes casos, o período de incubação teria sido de dois meses, e o tempo de doença de 15 e 13 dias, respectivamente. Mesmo sem relato de hidrofobia e / ou aerofobia, estes pacientes apresentaram manifestações clínicas características da forma furiosa da doença (incluindo desorientação, excitação psicomotora e sialorréia) com ausência de parestesia e paralisia, o que alerta para a possibilidade de raiva também nestes casos.

No hemograma de pacientes com suspeita de raiva humana, geralmente há presença de leucocitose com neutrofilia (REZENDE, 1997, p.389). Foi identificada a presença de leucocitose com neutrofilia em 77% dos pacientes com diagnóstico de raiva humana. Três pacientes de SGB cursaram com leucocitose e neutrofilia. Enquanto que 48% dos pacientes de encefalite / meningoencefalite apresentaram leucocitose com neutrofilia.

O exame do LCR consiste em uma prova inespecífica importante para diferenciar a raiva humana de quadros de meningites bacterianas. O aspecto do LCR em todas as patologias citadas apresenta-se claro, transparente e quando viral, com pleocitose de baixa a moderada, às custas principalmente de linfomononucleares, com ou sem proteinorraquia elevada (REZENDE, 1997, p.389). Em 60% dos pacientes de raiva humana ocorreu pleocitose às custas de linfomononucleares, enquanto que 67% dos pacientes apresentaram hiperproteinorraquia. Nos casos dos pacientes de SGB, houve elevação da quantidade de proteínas no LCR. A hiperproteinorraquia no curso da SGB se deve à inflamação e a alteração da permeabilidade da microcirculação no interior das raízes espinhais, fazendo com que as células inflamatórias sejam contidas no interior dessas raízes, determinando o aparecimento de pouca ou nenhuma pleocitose do LCR (geralmente inferior a 500/L). Na presença de pleocitose, esta apresenta caráter neutrorráquico (110 – 200 células/mm<sup>3</sup>) (DE GIROLAMI, 2006, p.1178).

A celularidade no decorrer da evolução clínica da meningoencefalite de origem bacteriana pode atingir valores de 1.000 a 10.000/mm<sup>3</sup>, com predomínio de polimorfonucleares, enquanto que no caso da meningite viral, a pressão líquórica encontra-se aumentada, além da presença de LCR límpido ou levemente turvo, com uma pleocitose em torno de 10 a 1.000/mm<sup>3</sup> e predomínio de linfócitos. A proteinorraquia pode ser normal ou revelar um aumento em torno de 50 a 80 mg/dL (raramente acima destes valores) e a glicorraquia é comumente normal (LIMA, 2004, p.158). Foi evidenciado que 89% dos pacientes com diagnóstico de meningoencefalite tiveram aumento nos valores de leucócitos com predomínio de linfomononucleares, o que reforça a possibilidade de doença de origem viral nesses casos.

O surto de raiva humana ocorrido nas localidades do Estado do Pará e do Maranhão chama a atenção das autoridades locais e dos profissionais da área da saúde, uma vez que, em relação a Portel, este representou o maior surto transmitido por morcego registrado no país até então, e o maior registrado na literatura mundial em tão curto espaço de tempo

(WADA, 2004, p.4). De acordo com dados da Secretaria Executiva de Saúde Pública do Estado do Pará, o número de casos da doença em Portel, entre os anos de 1978 e 2003 (ano anterior ao do surto), foi de três casos, enquanto que em Viseu foi de dois casos, portanto é necessário levantar a questão da presença do vírus na região, seja na população bovina, canina ou entre os morcegos, além da sua transmissibilidade e a presença de condições que favoreçam a proliferação da população de morcegos e facilite o seu contato com o homem, tais como a presença de atividades extrativistas e de mineração.

Outra questão de destaque refere-se ao potencial de transmissão da raiva humana através de transplantes de órgãos, considerando relatos de casos não clássicos de raiva que culminaram na transmissão do vírus rábico para receptores de órgãos (SRINIVASAN, 2005, p.1109). Como o Estado do Pará já realiza transplante de órgãos e também é fornecedor de doadores potenciais para a rede nacional de transplantes, deve ser discutida a possibilidade de incluir o rastreamento da raiva para os doadores da região.

Em resumo, neste estudo foi possível identificar vários casos de doença infecciosa neurológica que evoluiu a óbito no HUIBB, entre os anos de 2000 e 2005, que poderiam ser considerados como suspeitos de raiva, alguns por critérios epidemiológicos e clínicos e outros somente por critérios clínicos. Considerando que a raiva em morcegos é de difícil controle, torna-se necessário intensificar as campanhas de orientação da população para a questão da profilaxia da doença, além de uma maior vigilância dos casos clínicos de doença neurológica de origem infecciosa no Estado do Pará.

Foram identificados vários pacientes com quadros infecciosos que poderiam gerar possível confusão diagnóstica com raiva humana, devido à presença de similaridades no quadro clínico e na evolução da doença. Ao confrontar tais semelhanças, e ao mesmo tempo enumerar as diferenças, foi possível enquadrar cada caso em sua determinada patologia, devido a presença de fatores inerentes a cada doença. Torna-se necessário, porém, a elaboração de um diagnóstico diferencial fidedigno, com o objetivo de identificar casos de raiva humana e empregar medidas de profilaxia, suporte e tratamento adequadas.

A elaboração de protocolos para a abordagem de tais pacientes, a divulgação de informações por parte dos órgãos públicos, em especial nas áreas de risco, o emprego de tratamento eficiente antes e após o contato com animais suspeitos, além da melhoria na infra-estrutura dos hospitais seriam medidas de grande importância, uma vez que poderiam

proporcionar a redução do número de casos de raiva humana, além do emprego de medidas baseadas em relatos de jornais e revistas científicas, tais como a indução ao coma em pacientes que já estejam desenvolvendo a clínica da doença. Tudo isso poderia oferecer suporte aos pacientes vítimas de doenças neurológicas de origem infecciosa na região amazônica.

## 8. CONCLUSÃO

No período de janeiro de 2000 a junho de 2005, foram internados 12 casos de raiva humana no HUIBB, onde em pelo menos nove deles ocorreu transmissão do vírus rábico através de agressão por morcegos.

A raiva transmitida por morcego foi do tipo paralítica, predominando febre persistente, parestesia e paralisia assimétrica de MMII, além de disfagia, retenção urinária, constipação intestinal e sialorréia. Laboratorialmente, os achados mais importantes foram leucocitose com neutrofilia, além de pleocitose de baixa a moderada e hiperproteinorraquia no LCR.

Dos quatro casos de SGB, três poderiam ser enquadrados como suspeitos de raiva, seja pelo tempo curto de doença, seja pela clínica com febre, desorientação e até sialorréia.

Foram identificados dois casos de encefalite / meningoencefalite com história de agressão por animais, reforçando a possibilidade de considerar raiva para esses casos.

Dos 23 casos de encefalite / meningoencefalite estudados, somente oito pacientes poderiam ser descartados como não suspeitos de raiva por apresentarem tempo de doença mais prolongado (mais de três semanas), sem suporte ventilatório, o que fala contra o diagnóstico de raiva, doença de evolução mais rápida, de uma a duas semanas.

## REFERÊNCIAS

ANG, C.W.; JACOBS, B.C.; LAMAN, J.D. The Guillain-Barré syndrome: a true case of molecular mimicry. **Trends in immunology**, v.25, n.2, p.61-66, fevereiro, 2004.

ASBURY, A.K.; HAUSER, S.L. Guillain-Barré Syndrome and other immune-mediated neuropathies. In: FAUCI, A.S.; KASPER, D.L.; HAUSER, S.L.; LONGO, D.L.; JAMESON, J.L. **Harrison's 15<sup>TH</sup> edition. Principles of Internal Medicine**. 15.ed. Braunwald, 2001, p. 2507-2512.

BADILLA, X. et al. Human rabies: a reemerging disease in Costa Rica? **Emerging Infectious Diseases**, v.9, n.6, p.721-723, junho, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Guia de Vigilância Epidemiológica**. Brasília: MS, 2005, p.603-632.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Raiva humana transmitida por morcegos em Viseu, Pará**. Nota técnica. Brasília: MS, 2004, p.1. Disponível em :< [http://portal.saude.gov.br/saude/visualizar\\_texto.cfm?idtxt=21275](http://portal.saude.gov.br/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=21275) >. Acesso em: 15 dez. 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Raiva humana transmitida por morcegos no município de Augusto Corrêa – Estado do Pará**. Brasília: MS, 2005, p.1-3.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Raiva humana transmitida por morcegos no Estado do Maranhão**. Brasília: MS, 2005, p.1-4.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Surto de Raiva Humana Transmitida por Morcegos no Município de Portel - Pará, Março / Abril de 2004**. Boletim Eletrônico Epidemiológico. Brasília: MS, 2004, p.1-5. Disponível em :< [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim\\_eletronico\\_06\\_ano04.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim_eletronico_06_ano04.pdf) >. Acesso em: 15 dez. 2004.

DE GIROLAMI, U.; ANTHONY, D.C.; FROSCH, M.P. O Sistema Nervoso Central. In: **Robbins: Patologia Estrutural e Funcional**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000, p.1155-1211.

DIETZSCHOLD, B.; KOPROWSKI, H. Rabies transmission from organ transplants in the USA. **The Lancet**, v.364, p.648-649, agosto, 2004.

DIETZSCHOLD, B.; SCHNELL, M.; KOPROWSKI, H. Pathogenesis of Rabies. In: FU, Z.F. **The World of Rhabdoviruses**. 1.ed. Nova Iorque: Springer, 2005. p. 45-56.

FAVORETTO, S.R. et al. Antigenic typing of Brazilian rabies virus samples isolated from animals and humans, 1989-2000. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v.44, p.91-95, abril, 2002.

FOOKS, A.R. et al. European bat lyssavirus: an emerging zoonosis. **Epidemiology and Infection**, v.131, p.1029-1039, dezembro, 2003.

GONÇALVES, M.A.S.; SÁ-NETO, R.J.; BRAZIL, T.K. Outbreak of aggressions and transmission of rabies in human beings by vampire bats in northeastern Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.35, p.461-464, outubro, 2002.

HEMACHUDHA, T.; LAOTHAMATAS, J.; RUPPRECHT, C.E. Human rabies: a disease of complex neuropathogenetic mechanisms and diagnostic challenges. **The Lancet**, v.1, p.101-109, junho, 2002.

JACKSON, A.C. et al. Management of Rabies in Humans. **Clinical Infectious Diseases**, v.36, p.60-63, janeiro, 2003.

DIETZSCHOLD, B.; RUPPRECHT, C.E.; FU, Z.F.; KOPROWSKI, H. Rhabdoviruses. In: KNIPE, D.M. et al. **Fields Virology**. 4.ed. Filadélfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, p. 1137-1159.

LIMA, A.R.M.C.; COSTA, V.L.V. Meningite bacteriana em adultos. In: MELO, H.R.L. et al. **Condutas em doenças infecciosas**. 1.ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 2004, p.280-288.

LOPEZ, A. Outbreak of human rabies in the Peruvian jungle. **The Lancet**, v.339, p.408-411, fevereiro, 1992.

MESSENGER, S.L.; SMITH, J.S.; RUPPRECHT, C.E. Emerging Epidemiology of Bat-Associated Cryptic Cases of Rabies in Humans in the United States. **Clinical Infectious Diseases**, v.35, p.738-747, setembro, 2002.

MESSENGER, S.L. et al. Emerging Pattern of Rabies Deaths and Increased Viral Infectivity. **Emerging Infectious Diseases**, v.9, n.2, p.151-154, fevereiro, 2003.

PÁEZ, A. et al. Molecular epidemiology of rabies epizootics in Colombia: evidence for human and dog rabies associated with bats. **Journal of General Virology**. v.84, p.795-802, Janeiro, 2003.

POUNDER, D. Bat rabies. **British Medical Journal**, v.326, p.726, abril, 2003.

Rabies – what can neurologists do? **The Lancet Neurology**, v.1, p.73, junho, 2002.

REZENDE, M.B. et al **Raiva**. In: LEÃO, R.N.Q. **Doenças infecciosas e parasitárias: enfoque amazônico**. 2.ed. Belém: CEJUP, 1997. p. 377-395.

ROSA, E.S.T. et al. Bat-transmitted Human Rabies Outbreaks, Brazilian Amazon. **Emerging Infectious Diseases**, v.12, n.8, p.1197-1202, agosto, 2006.

RUPPRECHT, C.E.; HANLON, C.A.; HEMACHUDHA, T. Rabies re-examined. **The Lancet**, v.2, p.327-343, junho, 2002.

RUPPRECHT, C.E. A Tale of Two Worlds: Public Health Management Decisions in Human Rabies Prevention. **Clinical Infectious Diseases**, v.39, p. 281-283, julho, 2004.

RUPPRECHT, C.E. et al. Survival after Treatment of Rabies with Induction of Coma. **The New England Journal of Medicine**, v.352, p.2508-2514, junho, 2005.

SCHNEIDER, M.C. et al. Potencial force of infection of human rabies transmitted by vampire bats in the Amazonian region of Brazil. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v.55, p.680-684, dezembro, 1996.

SCHNEIDER, M.C. et al. Common vampire bat attacks on humans in a village of the Amazon region of Brazil. **Cadernos de Saúde Pública / Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública**, v.17, p.1531-1536, dezembro, 2001.

SILVA, L.H.Q. et al. Isolamento do vírus rábico em *Molossus ater* (Chiroptera: Molossidae) no Estado de São Paulo. **Revista de Saúde Pública**, v.33, p.626-628, agosto, 1999.

SRINIVASAN, A. et al. Transmission of Rabies Virus from an Organ Donor to Four Transplant Recipients. **The New England Journal of Medicine**, v.352, p.1103-1111, março, 2005.

TEPSUMETHANON, V. et al. Survival of Naturally Infected Rabid Dogs and Cats. **Clinical Infectious Diseases**, v.39, p.278-280, julho, 2004.

TORDO, N.; CHARLTON, K.; WANDELER, A. Rhabdoviruses: rabies. In: TOPLEY, W.W.C.; WILSON, G.S. **Topley and Wilson's Principles of Bacteriology, Virology and Immunity**. 9.ed. Londres: Arnold, 1997, p.665-692.

TRAVASSOS, P.T.C. O líquido nas síndromes inflamatórias do SNC. In: MELO, H.R.L. et al. **Condutas em doenças infecciosas**. 1.ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 2004, p.157-162.

NOVA, A. V.; RENGELL, F. S.; HINRICHSEN, S. L. In: VERONESI, R; FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**. 3.ed. São Paulo: Atheneu, 2005, p. 638 – 650.

WARRELL, M.J.; WARRELL D.A. Rabies and other lyssavirus diseases. **The Lancet**, v.363, p.959-969, março, 2004.

WARRILOW, D. Australian Bat Lyssavirus: A Recently Discovered New Rhabdovirus. In: FU, Z.F. **The World of Rhabdoviruses**. 1.ed. Nova Iorque: Springer, 2005. p. 25-44.

WINER, J.B. Guillain Barré Syndrome. **Journal of Clinical Pathology: Molecular Pathology**, v.54, p.381-385, dezembro, 2001.

ANEXO A – Termo de aceite da Comissão de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HUIBB.



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO  
COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA



## TERMO DE APROVAÇÃO

A Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto analisou no dia 04/03/2005, o projeto de pesquisa **"Estudos de casos de Encefalites virais e Síndrome de Guillain Barré em pacientes internados no HUIBB no período de 2001/2005: possível confusão diagnóstica com a Raiva Paralítica transmitida por morcegos"**, desenvolvido por Juliana de Araújo Borges, Lenizio Lima Lellis e Luciana Silva de Paula, sob a Coordenação da Profa. Dra. Rita Catarina Medeiros Sousa, obtendo **APROVAÇÃO** para desenvolvê-lo nesta instituição.

Belém, 04 de março de 2005

**Dr. EDUARDO LEITÃO MAIA DA SILVA**

COORDENADOR DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP/ HUIBB

Hospital Universitário João de Barros Barreto - Coordenadoria de Atividades Acadêmicas  
Rua dos Mundurucus, 4487 – Guamá CEP. 66.073-000 Belém-Pará Fone:283 6155 / PABX:283 6100