

## Primeiro Caso de Raiva Humana no Chile Causado por uma Variante de Vírus de Morcego Insetívoro

Myriam Favi,\* Carlos A. de Mattos,<sup>†</sup> Verónica Yung,<sup>†</sup> Evelyn Chala,<sup>‡</sup> Luis R. López,<sup>‡</sup> and Cecilia C. de Mattos<sup>†</sup>

\*Instituto de Saúde Pública, Ministério da Saúde Pública, Santiago, Chile; <sup>†</sup>Centro de Controle de Doenças e Prevenção, Atlanta, Geórgia, EUA; e <sup>‡</sup>Hospital Clínico Fusat de Rancagua, Rancagua, Chile.

O primeiro caso de raiva humana no Chile desde 1972 ocorreu em março de 1996 em um paciente sem história de exposição conhecida. A caracterização antigênica e genética da raiva isolada indica que seu reservatório foi o morcego insetívoro *Tadarida brasiliensis*. Este é o primeiro caso de raiva humana causado por uma variante do vírus da raiva de morcego notificada na América Latina.

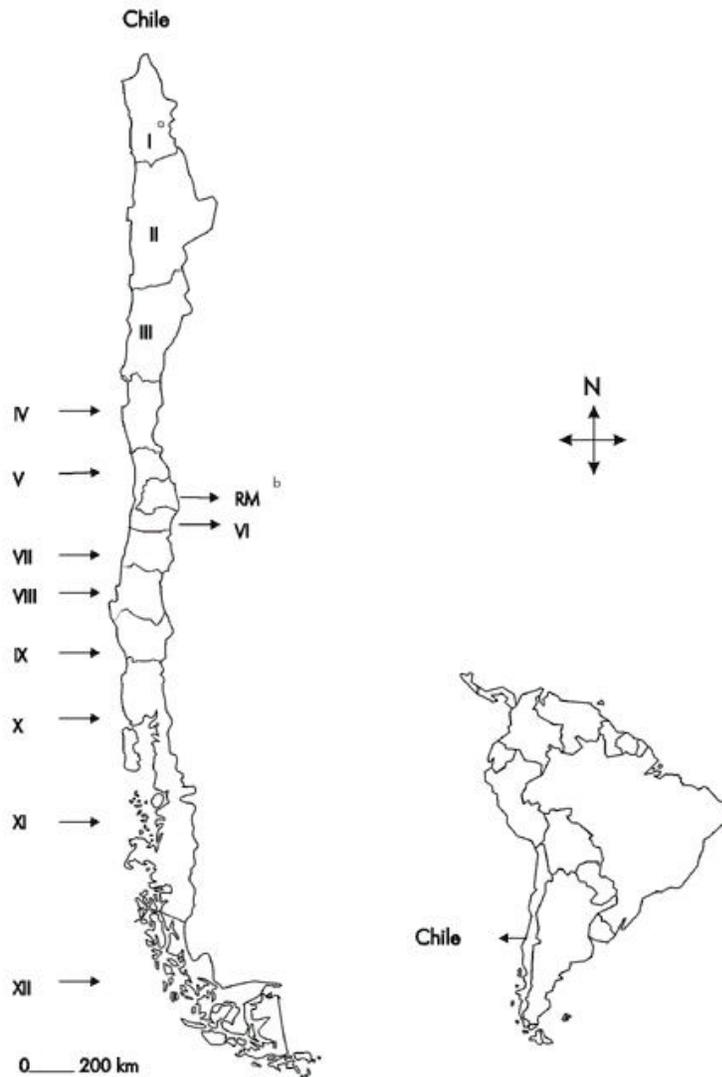
Na América Latina, a raiva em morcegos foi suspeitada durante a década de 1910 no Brasil e foi diagnosticada definitivamente pela primeira vez em Trinidad em 1931 (1,2). Desde então, a raiva vem sendo diagnosticada em numerosas espécies de morcegos não hematófagos nesta região (3). Apesar dessas primeiras descobertas, a importante participação dos morcegos não hematófagos na epidemiologia da doença permaneceu obscurecida pela presença da raiva canina e de morcegos vampiros na região (4). Durante a década passada, com o controle da raiva canina em muitas áreas urbanas e a incorporação de tipagem molecular e antigênica das variantes virais nos programas de vigilância da raiva, uma apreciação para a importância dos morcegos não hematófagos na epidemiologia da raiva iniciou a emergir na América Latina (5-9). O vírus da raiva vem sendo isolado frequentemente de morcegos insetívoros e frugívoros em cidades da América Latina (5, 10-2). Esta situação também caracteriza o padrão epidemiológico atual da raiva no Chile, onde a raiva canina está sob controle. O último caso de raiva humana no Chile causado por uma mordedura canina ocorreu em 1972 (5); desde 1985, os morcegos insetívoros vêm sendo os principais reservatórios identificados. Assim, esses morcegos são a fonte mais importantes de infecção para os casos esporádicos de raiva diagnosticados em animais domésticos a cada ano (5). Em 1996, após um período de 24 anos sem nenhuma morte por raiva humana, o primeiro caso de raiva com um morcego insetívoro como fonte de infecção foi notificado no Chile (13).

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

## Relato do Caso



**Figure 1.** Mapa da América do Sul mostrando a posição geográfica do Chile e mapa do Chile apresentando a distribuição geográfica das regiões administrativas do país. <sup>a</sup>Número de região administrativa correspondente. <sup>b</sup>Região metropolitana.

Em 13 de fevereiro de 1996, um garoto de 7 anos de idade de Doñihue na VI Região Administrativa foi admitido no Hospital Fusat de Rancagua na região (Figura1) com uma história de 2 dias de adinamia e tonturas. Na admissão, a criança estava calma, cooperativa e afebril. O exame físico revelou anisocoria, ptose da pálpebra esquerda e estrabismo. Não havia perda sensorial, porém dificuldades em deambular e sialorréia abundante foram observadas. A tomografia cerebral axial computadorizada (TCA) foi normal. Suspeitou-se de polirradiculoneurite e foi administrada gamaglobulina intravenosa. O diagnóstico clínico presumido foi de encefalite. Em 15 de fevereiro, a paralisia progressiva

desenvolvida envolveu dificuldade respiratória; o garoto foi conectado a um ventilador mecânico. O paciente ainda podia atender a ordens simples. Em 18 de fevereiro, ele entrou em coma com hipotonia grave e perda total dos reflexos. A TAC mostrou edema cerebral difuso, e o eletroencefalograma não indicou atividade elétrica. Desenvolveu hipertensão intracraniana e o paciente foi posto sob hiperventilação e tratado com dexametasona venosa, manitol e aciclovir.

Desde que um vírus foi considerado a causa mais provável, testes laboratoriais foram realizados para determinar a presença dos seguintes vírus: herpes, sarampo, coxsackie, echo, e pólio. Todos os resultados foram negativos. Entrevistas com ama-seca e parentes do garoto revelaram que os morcegos vinham sendo observados na casa da família. A ama-seca também relatou que ela tinha visto um morcego voando da caixa de brinquedos da criança. Embora estas entrevistas tenham falhado quanto a revelação de qualquer contato direto com morcegos ou qualquer história de uma mordedura animal, a informação epidemiológica logo levou os médicos a suspeitarem de raiva. Em 26 de fevereiro de 1996, uma amostra de soro e esfregaço córneo foram obtidas do paciente e enviadas ao Laboratório de Raiva do Instituto de Saúde Pública de Santiago (ISP). Um título de anticorpo específico para a raiva de 1:625 foi encontrado na amostra de sangue através da técnica de fluorescência indireta-anticorpo (IFA) (14). O paciente não tinha história de vacinação contra raiva para justificar a presença de anticorpos. O esfregaço córneo foi negativo para antígeno da raiva através do ensaio de fluorescência direta-anticorpo (DFA) (15). Em 4 de março, uma segunda amostra de sangue, fluido cerebrospinal e saliva foram obtidas. A segunda amostra de sangue foi testada simultaneamente com a primeira pelo ensaio IFA, e um título de 1:15.625 foi detectado. O fluido cerebrospinal mostrou um título de 1:125. Esses achados confirmaram o diagnóstico clínico presumido de raiva. A amostra de saliva foi negativa pelo ensaio DFA e inoculação de filhotes de camundongo (15, 16).

O paciente morreu em 5 de março de 1996, quando o suporte respiratório artificial foi desconectado. Amostras tissulares pós-morte de córtex cerebral, hipocampo, cerebelo e pele da nuca foram positivas para antígeno do vírus da raiva pelo ensaio DFA.

A profilaxia da raiva pós-exposição com vacina de cérebro de camundongos Fuenzalida-Palacios foi administrada à mãe da vítima e a 10 promotores de atenção a saúde que tiveram possível contato com a saliva do paciente. O esquema de profilaxia pós-exposição usado foi 2 ml de vacina, subcutânea, nos dias 1, 2, 3, 4, 5, 6, 21 e 90. Amostras de sangue foram obtidas dos vacinas no 14º dia da dose inicial da vacina; o ensaio IFA mostrou que tinham desenvolvido respostas imunológicas adequadas.

O vírus foi isolado do tecido cerebral do paciente através da inoculação intracerebral de camundongo (16). Para auxiliar a identificação da possível fonte de infecção, o vírus foi caracterizado antigenicamente e geneticamente. A caracterização antigênica do vírus foi desenvolvida usando um painel de oito anticorpos monoclonais (MAbs) direcionados contra a nucleoproteína viral, fornecida pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças. Os MAbs foram

usados em um ensaio IFA como descrito (9, 17). Estas análises identificaram uma variante antigênica da raiva associada com o *Tadarida brasiliensis* (morcego sem cauda) no Chile, o qual vem sendo designada como uma variante antigênica 4 (AgV4) (9, 17).

A caracterização genética foi feita pelo seqüenciamento de uma porção 320-pp do gene nucleoproteico do vírus da raiva do nucleotídeo de posição 1.157 a 1.476, como comparado com a cepa SADB 19 (18, 19). Sumariamente, o RNA viral genômico foi extraído do tecido infectado usando TRIzol (Invitrogen, San Diego, CA, anteriormente GIBCO-BRL Inc.) de acordo com as instruções do fabricante. O DNA complementar foi produzido por uma reação de polimerase em cadeia de transcrição reversa com escorvadores 10 g e 304 (19) e foi seqüenciado usando o Kit Tag Big Dye Termination Cycle Sequencing Ready Reaction (Applied Biosystems, Foster City, CA), de acordo com o protocolo do fabricante, em um seqüenciador automatizado Applied Biosystems 377 de DNA (Applied Biosystems).

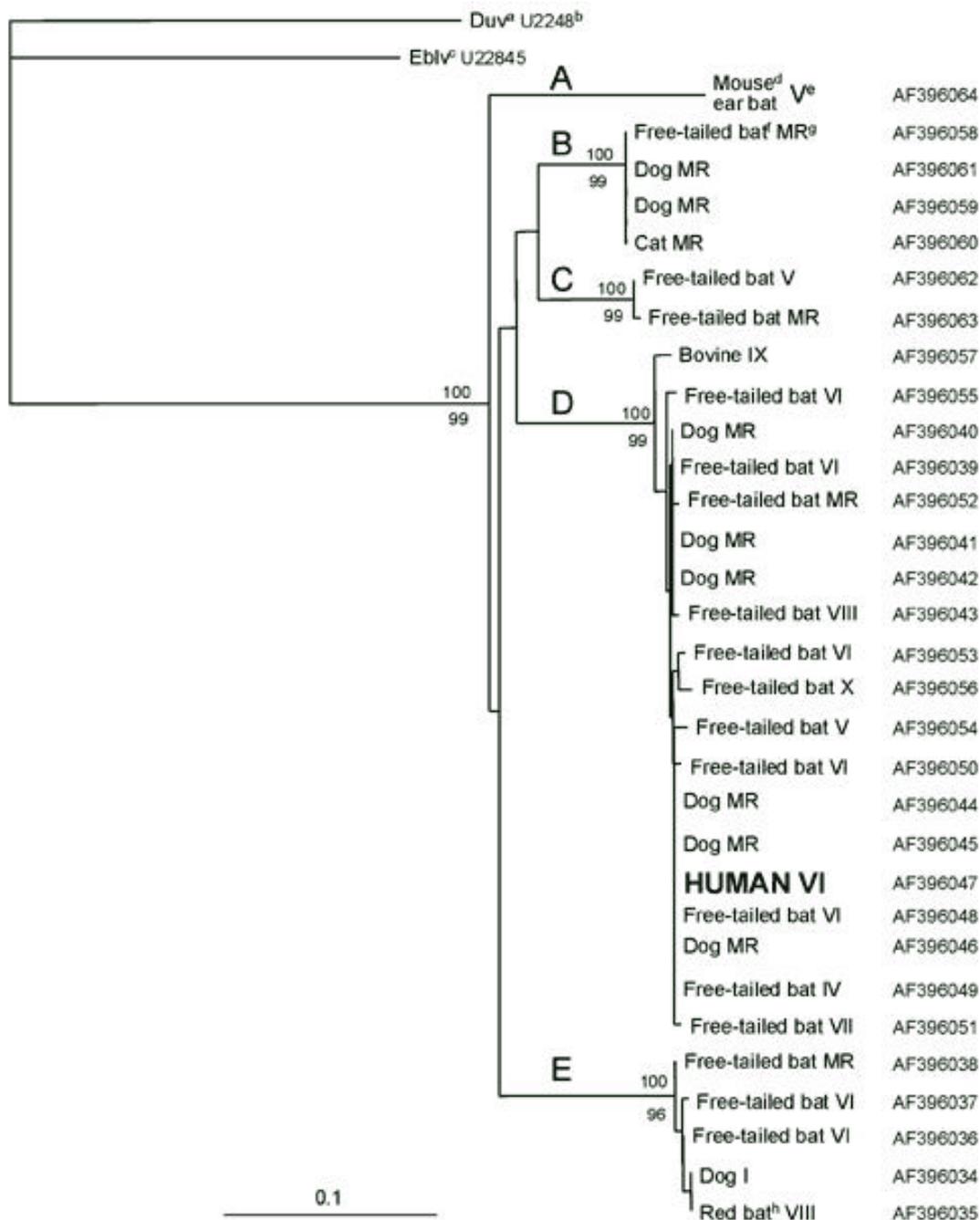
O vírus da raiva humana isolado foi comparado com os vírus obtidos de animais domésticos e morcegos insetívoros em centros urbanos do Chile de 1977 a 1998 (18). Os programas PileUp e Pretty do Pacote Wisconsin, Versão 10 (Genetic Computer Group, 2000, Madison, WI), foram usados para produzir os alinhamentos seqüenciais e análise nucleotídica comparativa. Os programas DNADIST (Kimura-dois parâmetros), NEIGHBOR (Neighbor – método conjunto), e DNAPARS (método parcimônia) do pacote PHYLIP, Versão 3.5 (20), foram usados nos estudos filogenéticos. O método bootstrap, como implementado pelo programa SEQBOOT da PHYLIP, foi seguido usando o DNADIST e NEIGHBOR para a análise da distância matricial. O SEQBOOT foi também usado antes do emprego do DNAPARS para os estudos de parcimônia. A representação gráfica das árvores foi construída com o programa TREEVIEW (21).

Embora se encontrem no Chile cinco variantes genéticas de vírus da raiva (18) (Figura 2), grupo A a E), um reservatório vem sendo identificado para apenas dois: *T. brasiliensis* (Figura 2), grupo D) e *Lasiurus* sp. (Figura 2, grupo E). As análises filogenéticas do isolado humano chileno demonstrou que é segregado no grupo D. Este grupo representa a variante genética do vírus da raiva mais freqüentemente isolada no país, anteriormente por vírus da Região Metropolitana e Regiões IV, V, VI, VII, VIII, IX, e X (Figura 1). O alto valor do método bootstrap que apoia a inclusão desse vírus no Grupo D e a relação genética muito próxima que ele tem com os outros membros desse grupo (distância genética média 0,5%) claramente mostram que o *T. brasiliensis* é o provável reservatório do vírus da raiva isolado neste caso.

## Conclusões

A ausência de uma história de uma mordedura de animal, a apresentação clínica da doença sem os sinais clássicos de hidrofobia e aerofobia, e a ausência de qualquer caso de raiva humana por um período de 24 anos no Chile foram as principais razões que a raiva não foi primeiramente suspeitada e um diagnóstico definitivo foi retardado neste caso.

Os estudos retrospectivos de epidemiologia da raiva humana têm demonstrado que não é fora do comum se observar casos de raiva nos quais não existe história de uma mordedura, principalmente em situações envolvendo variantes de raiva de morcego. Por exemplo, dos 17 casos de raiva humana associados com morcegos insetívoros nos Estados Unidos de 1980 a 1996m apenas um tinha documentação clara de uma mordedura (22). Sem educação apropriada, os paciente podem não estar cômscios dos riscos de uma mordedura de morcego.



**Figura 2.** A árvore Neighbor-conjunta comparando o vírus da raiva humana isolado com representações de variantes genéticas da raiva obtidas de morcegos insetívoros e animais domésticos no Chile (18).

Além do mais, o ferimento pode não ser apreciado como um conceito por causa da lesão limitada imposta pelos pequenos dentes do morcego (23). Finalmente, pode não existir uma oportunidade para obtenção da história de um paciente pediatria ou para discernir uma exposição que ocorra durante o sono ou outras circunstâncias (24).

Em casos nos quais um paciente mostra sinais clínicos de envolvimento do sistema nervoso central de origem viral suspeita ou desconhecida, os promotores de atenção a saúde devem estar alertas da importância de realização de uma história médica completa para avaliar adequadamente a possibilidade de raiva. Com as mudanças importantes nos padrões epidemiológicos da raiva na América Latina, esta doença deve ser incluída no diagnóstico diferencial de doenças neurológicas caracterizadas por encefalite aguda e paralisia progressiva, mesmo quando nenhuma história prévia de uma mordedura animal existir e mesmo em regiões onde a raiva canina tenha sido erradicada.

### **Agradecimentos**

Agradecemos a Charles E. Rupprecht e equipe da Seção de Raiva, Departamento de Zoonoses Virais e Rickettsiais, Centro de Controle de Doenças e Prevenção por suas colaborações, aconselhamentos e discussões valiosas.

Dr. Favi é o chefe do Laboratório de Raiva do Instituto de Saúde Pública do Chile. Seu interesse em pesquisa inclui o diagnóstico da raiva e o estudo da epidemiologia molecular da raiva no Chile e outros países da América Latina.

Endereço para correspondência: Carlos A. de Mattos, Seção de Raiva, Departamento de Zoonoses Virais e Rickettsiais, Divisão de Doenças Virais e Rickettsiais, Centro de Controle e Prevenção de Doenças, 1600 Clifton Road, Mailstop G33, Atlanta, GA 30333, EUA; fax: 404-639-1058; e-mail: [cdd9@cdc.gov](mailto:cdd9@cdc.gov)

### **Referências**

1. Carini A. Sur une grande Épizootie de rage. Annales de L'Institut Pasteur (Paris) 1911;25:843-6.
2. Pawan JL. The transmission of rabies in Trinidad by the vampire bat. Ann Trop Med Parasitol 1936;30:101-30.
3. Baer GM, Smith JS. Rabies in nonhematophagous bats. In: Baer GM, editor. The natural history of rabies. 2nd ed. Boca Raton (FL): CRC Press; 1991. p. 341-66.
4. Acha PN, Arambulo PV III. Rabies in the tropics, history and current status. In: Kuwert E, Merieux C, Koprowski H, Bögel K, editors. Rabies in the Tropics. Berlin: Springer-Verlag; 1985. p. 343-59.

Traduzido por: Edson Alves de Moura Filho

e-mail: [edson.moura@saude.gov.br](mailto:edson.moura@saude.gov.br)

04/01/2002

5. Favi M, Catalan R. Rabia en murciélagos en Chile. *Avances en Ciencias Veterinarias* 1986;1:73-6.
6. Favi M, Durán JC. Epidemiología de la rabia en Chile (1929-1988). *Avances en Ciencias Veterinarias* 1991;6:13-21.
7. de Mattos CA, de Mattos CC, Smith JS, Miller ET, Papo S, Utrera A, et al. Genetic characterization of rabies field isolates from Venezuela. *J Clin Microbiol* 1996;34:1553-8.
8. Smith JS. Rabies virus epitopic variation use in ecologic studies. *Adv Virus Res* 1989;36:215-53.
9. Favi M, Yung V, Pavletic C, Ramirez E, de Mattos CC, de Mattos CA. Rol de los murciélagos insectívoros en la transmisión de la rabia en Chile. *Archivos de Medicina Veterinaria* 1999;31:157-65.
10. Delpietro HA, Gury-Dhomen F, Larghi OP, Mena-Segura C, Abramo L. Monoclonal antibody characterization of rabies virus strains isolated in the River Plate Basin. *J Vet Med* 1997;B44:477-83.
11. Uieda W, Harmani NMS, Silva MMS. Raiva em morcegos insetívoros (Molossidae) do Sudeste do Brasil. *Rev Saude Publica* 1995;29:393-7.
12. Loza-Rubio E, de Mattos CC, Aguilar-Setién A, de Mattos CA. Aislamiento y caracterización molecular de un virus rábico obtenido de un murciélago no hematófago en la Ciudad de México. *Veterinaria México* 2000;31:147-52.
13. Vigilancia epidemiológica de la rabia en las Américas 1996. *Boletín de Vigilancia Epidemiológica de las Américas* Volume 28. Buenos Aires: Instituto Panamericano de Protección de Alimentos y Zoonosis/Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud; 1996.
14. Leffingwell L, Irons JV. Rabies antibodies in human serums titrated by the indirect FA method. *Public Health Rep* 1965;80:999-1004.
15. Dean DJ, Abelseth MK, Atanasiu P. The fluorescent antibody test. In: Meslin F-X, Kaplan MM, Koprowski H, editors. *Laboratory techniques in rabies*. 4th ed. Geneva: World Health Organization; 1996. p. 88-95.
16. Koprowski H. Prueba de inoculación en ratón. In: Kaplan MN, Koprowski H, editors. *La rabia, técnicas de laboratorio*. 3rd ed. Ginebra (Suiza): Organización Mundial de la Salud; 1976. p. 88-97.
17. Diaz AM, Papo S, Rodriguez A, Smith JS. Antigenic analysis of rabies virus isolates from Latin America and the Caribbean. *Zentralbl Veterinarmed [B]* 1994;41:153-60.
18. de Mattos CA, Favi M, Yung V, Pavletic C, de Mattos CC. Bat rabies in urban centers in Chile. *J Wildl Dis* 2000;36:231-40.
19. Smith JS. Rabies virus. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, editors. *Manual of clinical microbiology*. Washington: American Society for Microbiology Press; 1995. p. 997-1003.

20. PHYLIP Inference Package [Computer program]. Version 3.5c. Seattle (WA): University of Washington; 1993.
21. Page RAM. TREEVIEW: an application to display phylogenetic trees on personal computers. *Comput Appl Biosci* 1996;12:357-8.
22. Noah DL, Drenzek CL, Smith JS, Krebs JW, Orciari LA, Shaddock J, et al. Epidemiology of human rabies in the United States, 1980 to 1996. *Ann Intern Med* 1998;128:922-30.
23. Centers for Disease Control and Prevention. Human rabies--California, Georgia, Minnesota, New York, and Wisconsin, 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000;49:1111-5.
24. Pape WJ, Fitzsimmons TD, Hoffman RE. Risk for rabies transmission from encounters with bats, Colorado, 1977-1996. *Emerg Infect Dis* 1999;5:433-7

**Este documento traduzido trata-se de uma colaboração da Coordenação  
Geral do Programa Nacional de Imunizações –  
CGPNI/CENEPI/FUNASA/MS, a todos que se dedicam às ações de  
imunizações.**

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)