

Raiva e Raiva por Lyssavirus relacionados

*Hidrofobia,
Lyssa*

Última Atualização:
Novembro 2012



**INSTITUTO FEDERAL
Catarinense**

Concórdia - Santa Catarina - Brazil
labpatologia.concordia@ifc.edu.br
patologiaifc.wixsite.com/concordia



The Center for
Food Security
& Public Health



INSTITUTE FOR
INTERNATIONAL
COOPERATION IN
ANIMAL BIOLOGICS

IOWA STATE UNIVERSITY
College of Veterinary Medicine

www.cfsph.iastate.edu

Email: cfsph@iastate.edu

Importância

Raiva é uma doença viral que afeta o sistema nervoso central (SNC) dos mamíferos e tem uma taxa de fatalidade extremamente alta. Uma vez que os sinais clínicos se desenvolvem, existem poucos sobreviventes. Vacinas podem proteger animais de companhia, assim como pessoas expostas a esses animais, porém a manutenção dos vírus da raiva na vida selvagem dificulta o controle. Em humanos, a doença pode ser prevenida pela administração de anticorpos antirrábicos e uma série de vacinações, desde que antes do aparecimento dos sintomas. Entretanto, pessoas em países pobres nem sempre tem acesso à uma profilaxia pós exposição efetiva. Devido a este e outros fatores, como vacinação inadequada de cães e gatos, a incidência anual de raiva humana no mundo é estimada entre 40.000 casos ou mais. Alguns ocorrem mesmo em nações com bons cuidados médicos, geralmente em pessoas que não perceberam que foram expostas.

Os Lyssavirus relacionados circulam entre morcegos no Hemisfério Oriental e podem causar uma doença idêntica à raiva em pessoas e animais domésticos. Acredita-se que vacinas para raiva e profilaxia pós-exposição conferem alguma proteção contra alguns desses vírus, porém não para outros. Lyssavirus relacionados ao vírus da raiva podem ser encontrados até mesmo em países classificados como livres de raiva.

Etiologia

A raiva é causada pelo vírus da raiva, um vírus neurotrópico do gênero *Lyssavirus*, família Rhabdoviridae. Existem muitas variantes (ou cepas) desse vírus, cada uma mantida em um hospedeiro reservatório particular. A espécie do hospedeiro reservatório pode refletir na descrição do caso. Por exemplo, se o vírus se manteve em gambás e causou raiva em um cachorro, isso seria descrito como raiva de gambá em cão, ao invés de raiva canina.

Lyssavirus intimamente relacionados, que são conhecidos como lyssavirus intimamente relacionados à raiva ou lyssavirus não rábicos, podem causar uma doença neurológica idêntica à raiva. O vírus do tipo Lagos, vírus Duvenhage, lyssavírus do morcego Europeu (EBLV)1, EBLV 2, lyssavirus do morcego Australiano (ABLV), vírus Mokola e vírus Irkut causam casos clínicos em humanos ou animais domésticos, e vírus Ikoma que foi detectado no cérebro de uma civeta-africana (*Civettictis civetta*) com sinais neurológicos. O vírus do morcego Shimoni, vírus Aravan, vírus Khujand, vírus Bokeloh e o vírus do morcego do Oeste do caucásio tem sido encontrados somente em morcegos até o momento, mas pode ser patogênico em outras espécies. Outros lyssavirus relacionados à vírus da raiva podem existir.

O vírus da raiva e os Lyssavirus relacionados à raiva foram classificados em dois ou mais filogrupos, baseados em proximidade genética. Vírus que são mais intimamente relacionados ao vírus da raiva podem ser neutralizados, pelo menos a uma certa medida, por anticorpos ao vírus da raiva. O filogrupo 1 contém o vírus da raiva, vírus Duvenhage, EBLV1, EBLV2, lyssavirus do morcego australiano, vírus Irkut, vírus Aravan e vírus Khujand. O vírus Bokeloh também parece pertencer a este grupo. O filogrupo 2 consiste do vírus do tipo Lagos, vírus Mokola e provavelmente também o vírus Shimoni. O vírus do morcego do Oeste do caucásio foi provisoriamente colocado em um novo grupo, o filogrupo 3. O vírus Ikoma parece estar relacionado ao vírus do morcego do Oeste do caucásio, embora uma análise completa ainda não esteja disponível.

Espécies afetadas

Todos os mamíferos são suscetíveis à raiva, porém somente um número limitado de espécies também agem como hospedeiro reservatório. Eles incluem os

membros da família Canidae (cães, chacais, coiotes, raposas, cão-guaxinim), Mustelidae (gambás), Viverridae (mangostas) e Procyonidae (Procionídeos) e a ordem Chiroptera (morcegos). Mesmo que gatos possam ser afetados pela raiva, variantes adaptadas a gatos não foram encontradas. Cada variante é mantida em um hospedeiro particular e geralmente morre durante várias passagens em espécies aos quais não são adaptados. Entretanto, qualquer variante pode causar raiva em outras espécies. Ocasionalmente, um vírus adaptado a uma espécie pode se adaptar em outra.

A raiva é mantida em dois ciclos epidemiológicos, um urbano e outro silvestre. No ciclo de raiva urbana, os cães são os principais hospedeiros reservatórios. Esse ciclo predomina em áreas onde a proporção de cães não vacinados, cães de rua ou que não tenham um dono definido é alta, como em partes da África, Ásia, e Oriente Médio e América Latina. O ciclo da raiva urbana tem sido praticamente eliminado dos Estados Unidos, Canadá e Europa; embora casos esporádicos ocorram em cães infectados por animais silvestres. O ciclo urbano não é perpetuado em populações caninas, entretanto, a variante da raiva canina é aparentemente estabelecida em algumas populações de animais selvagens (por exemplo raposas e gambás na América do Norte) e ele pode ser reestabelecida em cães desses reservatórios.

O ciclo silvestre é o ciclo predominante na Europa e América do Norte. Também está presente simultaneamente com o ciclo urbano em algumas partes do mundo. A epidemiologia do ciclo é complexa; fatores que interferem no ciclo incluem ecologia e fatores ambientais. Em qualquer ecossistema, frequentemente uma e ocasionalmente mais de três espécies selvagens são responsáveis por perpetuar uma variante particular de raiva. O padrão da doença em animais selvagens também pode ser relativamente estável, ou ocorrer como uma epidemia lenta. Alguns hospedeiros de manutenção selvagens incluem gambás e morcegos nas Américas, guaxinins (*Procyon lotor*) na América do Norte, cães guaxinins (*Nyctereutes procyonoides*) na Europa e Ásia, e lobos no norte da Europa. Várias raposas são hospedeiros reservatórios na Europa, América do Norte, Oriente Médio e Ásia, e integrantes da família Herpestidae mantêm o vírus da raiva na Ásia e Caribe. Coiotes são descritos por serem hospedeiros reservatórios na América Latina e chacais no Oriente Médio e Ásia. Várias espécies incluindo chacais, raposas, integrantes da família Herpestidae e genetas podem manter os vírus na África.

Lyssavirus relacionados ao vírus da raiva

Com a possível exceção do vírus Mokola, os lyssavirus relacionados ao vírus da raiva parecem ser mantidos em morcegos insetívoros e frutívoros. Eles também causam

doença nesses animais. O vírus Mokola foi detectado em musaranhos e ratos selvagens, mas não morcegos, e seu hospedeiro reservatório ainda é incerto. O hospedeiro reservatório para o vírus Ikoma também não é conhecido.

A suscetibilidade de outras espécies mamíferas aos lyssavirus relacionados ao vírus da raiva não é completamente entendida. Assim como o vírus da raiva, esses vírus podem ser capazes de infectar todos os mamíferos. Até 2012, a doença neurológica fatal foi relatada em gatos, cães e no mangusto-dos-pântanos (*Atilax paludinosus*) infectados com o vírus do tipo Lagos; cães e gatos infectados com o vírus Mokola; gatos, ovelhas e fuinhas infectados com o EBLV 1; e civetas infectadas com o vírus Ikoma. Infecções experimentais com o EBLV-1 foram estabelecidas em ratos, ovelhas, raposas, furões, cães e gatos. É provável que animais domésticos também possam se infectar por outros lyssavirus, como o vírus Duvenhage, que causou doença fatal em pessoas.

Potencial zoonótico

Pensa-se que todas as variantes sejam zoonóticas. Casos clínicos também foram causados pelo vírus Duvenhage, EBLV 1, EBLV 2, lyssavirus de morcego australiano, vírus Mokola e vírus Irkut. Humanos são provavelmente suscetíveis a outros lyssavirus relacionados ao vírus da raiva.

Distribuição geográfica

Com algumas exceções (particularmente ilhas), o vírus da raiva é encontrado no mundo todo. Alguns países como Reino Unido, Irlanda, Suécia, Noruega, Islândia, Japão, Austrália, Nova Zelândia, Singapura, maior parte da Malásia, Papua-Nova Guiné, as ilhas pacíficas e algumas ilhas da Indonésia são livres desse vírus há muitos anos. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, um país é considerado livre de raiva caso não tenha tido casos adquiridos localmente em humanos ou animais durante os últimos 2 anos, na presença de uma vigilância adequada e de regulamentações importantes. Usando essa definição, muitos países adicionais são considerados como livres de raiva. Em alguns casos, essas nações conduziram programas de vacinação contra raiva em animais silvestres, porém são suscetíveis à reintrodução do vírus por países vizinhos. Listas oficiais devem ser consultadas para a lista atual de países e áreas livres de raiva, já que isso pode mudar.

Lyssavirus relacionados ao vírus da raiva foram encontrados somente no Hemisfério Oriental. Existem informações limitadas sobre a distribuição dos vírus individuais dentro dessa área. EBLV1, EBLV2 e o vírus Bokeloh ocorrem na Europa, vírus Irkut e vírus do morcego do oeste caucásio foram detectados na Rússia, e o vírus Aravan e vírus Khujand foram encontrados na Ásia. Anticorpos para o vírus do morcego do oeste caucásio

foram encontrados também na África, sugerindo que este ou um vírus relacionado pode circular ali. Vírus que foram relatados somente na África incluem o vírus Duvenhage, vírus do tipo Lagos, vírus Mokola, vírus do morcego Shimoni e vírus Ikoma. Os lyssavirus do morcego australiano não foram detectados nas Américas, onde o vírus clássico da raiva é comum entre morcegos. A presença de lyssavirus relacionados ao vírus da raiva não previne a nação de ser listada como livre de raiva.

Transmissão

O vírus da raiva tem um padrão de disseminação não usual no corpo, que influencia sua transmissão, diagnóstico e prevenção. Imediatamente após a infecção, o vírus entra em uma fase eclipse durante a qual se replica em tecidos não-nervosos (por exemplo músculo) e não é facilmente detectado. Ele geralmente não estimula a resposta do sistema imune nesse momento, porém é suscetível à neutralização se anticorpos estão presentes. Após vários dias ou meses, o vírus entra nos nervos periféricos e é transportado ao SNC. Após a disseminação pelo SNC, onde os sinais clínicos se desenvolvem assim que os neurônios são infectados, o vírus é distribuído para tecidos altamente inervados pelos nervos periféricos. Esse vírus se concentra no tecido nervoso, glândulas salivares, saliva e fluido cérebro-espinhal, que deve ser manuseado com extremo cuidado. Quantidades limitadas do vírus foram detectadas em alguns outros tecidos e órgãos. O vírus é contido nos neurônios e por isso, manusear a maioria os fluídos ou órgãos intactos é considerado de baixo risco. Entretanto, alguns casos de raiva foram descritos em receptores de transplante de órgãos. Córneas geralmente eram envolvidas, porém vários órgãos internos também já transmitiram raiva. Agulhas ou outros materiais cortantes podem transmitir o vírus se passarem pelos tecidos, por que há uma possibilidade de atravessar tecido nervoso. Fezes, sangue, urina e outros fluídos corporais não contém o vírus.

O vírus da raiva é geralmente disseminado entre animais através da saliva, durante a mordida de um animal infectado. Menos frequente, um animal ou pessoa é infectado pelo contato com saliva infectada ou tecidos neurológicos, através das membranas mucosas ou lesões na pele. Esse vírus não é transmitido através da pele intacta. A eficiência da transmissão varia com o comportamento do animal infectado. Animais com a forma furiosa são mais propensos a disseminar a raiva do que animais com a forma parálitica. Carnívoros também são vetores mais eficientes, em geral, do que herbívoros.

Nem todos os animais raivosos vão transmitir o vírus à animais que eles morderem. A disseminação do vírus é estimada a ocorrer em 50-90% dos animais infectados, e a quantidade de vírus na saliva varia de uma quantidade mínima a altos títulos. Isso pode ser influenciado pelas espécies de animais e a cepa viral. A disseminação pode

começar antes do início dos sinais clínicos. Foi relatado que gatos podem excretar o vírus por 1-5 dias antes dos sinais aparecerem, bovinos por um ou dois dias, gambás por mais de 14 dias e morcegos por duas semanas. A disseminação do vírus em cães é geralmente limitada a 1-5 dias antes do início dos sinais clínicos; entretanto, em alguns estudos experimentais (usando vírus de origem Mexicana e Etiópica), o vírus estava presente na saliva por até 13 dias antes dos animais se tornarem doentes. Em casos muito raros, foi sugerido que morcegos ou cães tenham a habilidade de carrear lyssavirus assintomaticamente, porém é controverso, e não foi comprovado.

A saliva humana contém o vírus da raiva, e a transmissão entre pessoas é teoricamente possível, porém improvável. Atividades que possam proporcionar risco à exposição incluem mordidas, beijos ou outros contatos entre saliva e membranas mucosas ou pele danificada, atividade sexual, e compartilhamento de utensílios para se alimentar ou beber e cigarros. Não é conhecido por quanto tempo os humanos podem disseminar o vírus antes de se tornarem sintomáticos. O Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos recomenda profilaxia pós-exposição para qualquer pessoa que tenha tido um contato de alto risco com pessoas durante os 14 dias antes do início dos sinais clínicos.

Existem relatos de transmissão por outras rotas. A transmissão por aerossóis foi documentada em circunstâncias especiais, como laboratórios e cavernas de morcegos com uma densidade alta não usual de partículas de vírus em aerossol e viável. O vírus da raiva foi transmitido pela ingestão, em animais experimentalmente infectados, e existem evidências não confiáveis da transmissão por leite para uma ovelha e de um humano ao feto (demais rotas convencionais não puderam ser descartadas no último caso). Alguns autores têm especulado que a ingestão deve desempenhar um papel na transmissão de raiva entre animais selvagens. Em um estudo epizootico entre cudos (*Tragelaphus strepsiceros*), o vírus pode se espalhar entre animais quando eles se alimentam em árvores com espinhos. Não há evidências de que pessoas tenham se infectado pela ingestão do vírus da raiva (com a possível exceção do caso descrito na criança)

Lyssavirus relacionados à raiva

Existem poucas informações sobre os lyssavirus relacionados à raiva, embora seja provavelmente similar à raiva. Infecções com esses vírus tem sido relatadas após mordidas, arranhões ou contato próximo com morcegos. Morcegos inoculados com o lyssavirus do morcego eurasiático disseminaram o vírus em saliva um pouco antes do desenvolvimento dos sinais clínicos. Em um experimento, não houveram evidências da transmissão para morcegos não inoculados mantidos na mesma caverna.

Desinfecção

O vírus da raiva pode ser inativado por hipoclorito de sódio, etanol a 45-75%, preparações de iodo, amônia quaternária, formaldeído, fenol, éter, tripsina, beta-propiolactona e outros detergentes. Também é inativado por pH muito baixo (abaixo de 3) ou muito alto (maior do que 11). Esse vírus é suscetível à radiação ultravioleta. É rapidamente inativado pela luz solar e secagem, e (em sangue e secreções secas) não sobrevive por longos períodos no ambiente.

Infecções em animais

Período de Incubação

O período de incubação varia com a quantidade de vírus transmitida, cepa viral, local de inoculação (mordidas próximas à cabeça tem um período de incubação menor), imunidade pré-existente do hospedeiro e natureza da ferida. Em cães, gatos e furões, o período de incubação é geralmente menos de seis meses; a maioria dos casos em cães e gatos se torna aparente entre 2 semanas a 3 meses. Em bovinos, a variante de morcego vampiro é relatada por ter um período de incubação de 25 dias ou mais do que 5 meses. O período de incubação também é geralmente menor do que seis meses em morcegos, embora alguns indivíduos podem permanecer assintomáticos por muito mais tempo.

Sinais clínicos

Os sinais clínicos iniciais são frequentemente inespecíficos e pode incluir medo, inquietação, polifagia, vômito, diarreia, febre branda, dilatação das pupilas, hiperreatividade ao estímulo e salivação excessiva. O primeiro sinal de raiva pós-vacinal é geralmente claudicação na perna vacinada. Animais frequentemente apresentam alterações de temperamento e comportamento, e podem se tornar excepcionalmente agressivos ou incoavelmente afetivos. Suínos frequentemente tem uma fase de excitação muito violenta no início da doença. Após 2 a 5 dias, esses sinais podem ser precedidos por um estágio durante o qual a forma parálitica ou a furiosa de raiva predominam. A sobrevivência é extremamente rara em ambas as formas da doença.

A forma parálitica (muda) é caracterizada pela paralisia progressiva. Nessa forma, os músculos da garganta e do masseter se tornam paralisados; o animal pode ser incapaz de deglutir, e pode salivar profusamente. A paralisia laringeal pode causar a mudança na vocalização ou a mandíbula pode ser deslocada. Ruminantes podem se separar da cria e se tornar sonolentos e depressivos. A ruminação pode parar. Ataxia, incoordenação e paresia espinhal ascendente ou paralisia também são vistos. A forma parálitica da raiva pode ser precedida por uma fase

excitatória breve ou não. Morder é incomum. A morte geralmente ocorre dentro de 2 a 6 dias, como resultado da falência respiratória.

A forma furiosa da raiva é associada com infecção do sistema límbico, e é a forma mais comum em gatos. Animais de grande porte com essa forma, como cavalos, são extremamente perigosos devido ao seu tamanho. A raiva furiosa é caracterizada por inquietação, devaneios, vocalização, polipnéia, salivação excessiva e ataques a outros animais, pessoas ou objetos inanimados. Animais afetados geralmente engolem objetos estranhos como pedras e gravetos. Animais selvagens frequentemente perdem o medo de humanos e podem atacar humanos ou espécies de animais que eles normalmente evitariam (por exemplo porcos-espinhos). Animais noturnos podem ser vistos durante o dia. Em bovinos, estado de alerta não usual pode ser um sinal dessa forma. Alguns animais têm convulsões, especialmente durante os estágios terminais e a morte ocorre as vezes durante uma captura. Na maioria dos casos, entretanto, a doença pode progredir para incoordenação e paralisia ascendente. Animais com a raiva furiosa geralmente morrem em 4-8 dias após o início dos sinais clínicos.

Os sinais da raiva podem ser altamente variáveis e muitos casos não se encaixam nitidamente na forma clássica furiosa ou na apresentação parálitica. Os sinais diagnósticos mais confiáveis são alterações comportamentais e paralisia sem explicação, porém a raiva deve ser uma consideração em casos de doença neurológica sem explicação. Por exemplo, houveram casos em gatos onde nenhuma alteração de comportamento foi notada e a doença apareceu somente como ataxia ou fraqueza posterior, seguida de paralisia ascendente. Cavalos e mulas ficam frequentemente estressados e extremamente agitados, que pode ser interpretado como cólica. O diagnóstico pode ser particularmente difícil em coelhos e roedores, a menos que exista um histórico de exposição a um animal potencialmente rábico, como o guaxinim. Alguns coelhos infectados desenvolveram sinais neurológicos óbvios, frequentemente na forma parálitica, porém outros tiveram sinais que não foram inicialmente sugestivos de raiva, ou experimentaram somente doença inespecífica antes da morte. Em um relato, a morte súbita foi o único sinal em muitos esquilos infectados.

Lyssavirus relacionados à raiva

Informações sobre os lyssavirus relacionados à raiva são geralmente limitadas a vários relatos de caso e poucos de inoculação experimental. Nos relatos de caso, esses vírus causaram doença neurológica fatal em vários animais selvagens e domésticos. Várias rotas de inoculação, incluindo inoculação intracerebral, intravenosa e intramuscular, foram usadas em várias espécies de animais

experimentalmente infectados. Alguns animais desenvolveram sinais neurológicos severos enquanto outros eram assintomáticos ou tinham sinais clínicos brandos e sobreviveram. Alguns casos brandos foram resultados do uso de vírus menos virulentos (cepas menos patogênicas ou vírus atenuados propagados no laboratório). Por exemplo, estudos iniciais sugeriram que vírus do filogrupo II eram menos virulentos que vírus do filogrupo I; entretanto, não se pensa mais que isso seja verdade. Imunidade pré-existente também pode ter contribuído para a sobrevivência em morcegos selvagens capturados.

A ocorrência de carreadores saudáveis entre morcegos é controversa. Não há relatos que morcegos aparentemente selvagens disseminem o vírus EBLV-1.

Lesões pós morte

Não existem lesões macroscópicas características. O estômago pode conter objetos não usuais que foram ingeridos. As lesões histológicas típicas, encontrados no sistema nervoso central, são poliencefalomielite multifocal branda e ganglioneurite cranioespinhal com infiltrado inflamatório perivascular mononuclear, proliferação glial difusa, alterações degenerativas em células neuronais e nódulos gliais. Agregados de material viral em neurônios (corpúsculos de Negri) podem ser encontrados, porém não em todos os casos.

Testes diagnósticos

Nos animais, o vírus da raiva é geralmente identificado pela detecção viral de antígenos em uma amostra de cérebro coletada durante a necropsia. O vírus também pode ser encontrado em outros tecidos como a glândula salivar, pele (folículos dos pelos táteis faciais) e esfregaços de impressão da córnea, porém a detecção é menos eficiente. A imunofluorescência é o método mais utilizado, e o mais eficiente em amostras frescas. Ele pode identificar 98-100% dos casos causados por todos os genótipos de raiva e lyssavirus relacionados ao vírus da raiva, utilizando amostras de tecido cerebral. O teste de imunofluorescência usual não pode, entretanto, distinguir esses vírus. A imunohistoquímica e ELISA também podem ser usadas para detectar antígenos. O PCR-RT pode ser útil particularmente quando a amostra é pequena (por exemplo saliva) ou quando grande número de amostras devem ser testados em um surto ou pesquisa epidemiológica. A histologia para detectar corpúsculos de Negri, porém é inespecífica, e não é diagnóstico quando há técnicas mais específicas disponíveis.

Um único teste negativo não descarta a infecção; portanto, o isolamento viral em cultura celular (células de neuroblastoma de ratos por exemplo) é frequentemente feito ao mesmo tempo. A inoculação no rato pode ser usada em algumas circunstâncias, porém a cultura celular

é preferencialmente utilizada. A identificação de variantes do vírus da raiva ou outras espécies de lyssavirus são feitas em laboratórios usando anticorpos monoclonais, exames de ácidos nucleicos específicos ou PCR-RT seguido de sequenciamento de DNA.

A sorologia é ocasionalmente usada para testar a soroconversão em animais domésticos antes de viagens internacionais, assim como durante campanhas de vacinação de animais selvagens ou em pesquisas. É raramente útil no diagnóstico de casos clínicos, já que o hospedeiro geralmente morre antes de desenvolver anticorpos. Testes sorológicos incluem a neutralização viral e ELISA. O vírus da raiva e lyssavirus relacionados à raiva tem reação cruzada, porém os testes não detectam anticorpos para a maioria dos rhabdovirus. Alguns epítomos com reatividade cruzada foram relatados em membros do gênero Ephemovirus (vírus da febre efêmera bovina e intimamente relacionados a esses vírus).

Tratamento

Não há tratamento uma vez que os sinais clínicos aparecem. A profilaxia pós exposição dos animais, assim como descrito abaixo para humanos, é geralmente considerada desaconselhável por que pode aumentar a exposição humana. Procedimentos profiláticos pós exposição para animais não foram validados e são proibidos ou não recomendados nos Estados Unidos e muitos países europeus. Isso não ocorre em todas as partes do mundo e vacinas comerciais são licenciadas para este propósito em alguns países.

Controle

Notificação da doença

Uma resposta rápida é importante para minimizar a exposição à casos de raiva, mesmo em regiões endêmicas. Veterinários que encontraram ou suspeitaram de raiva devem seguir os guias nacionais ou regionais para a notificação da doença. Nos Estados Unidos, as autoridades devem ser notificadas imediatamente.

Prevenção

Em animais, a prevenção da raiva é baseada na vacinação e em evitar o contato com animais infectados (prevenindo o alojamento e contato de coelhos e ratos com pets). Coelhos criados livres devem ser mantidos em uma coelheira elevada e com parede dupla que não tenha o chão de tela metálica exposta. Morcegos pegos por gatos devem ser submetidos ao teste de raiva. Quarentenas de seis meses tem sido recomendadas para todos os mamíferos selvagens capturados e adicionados à criações. Isso é esperado para identificar a maioria dos animais infectados, embora casos raros possam se tornar inaparentes após esse período.

A vacinação é recomendável para cães, gatos e furões, para reduzir a exposição humana assim como proteger o animal. Ambas as vacinas vivas e inativadas são efetivas em cães e gatos, porém casos raros de raiva pós vacinais foram relatados com vacinas vivas modificadas. Vacinas para raiva também estão disponíveis para animais de produção. Vacinas não foram validadas em coelhos e ratos, embora elas possam ser usadas extra-rótulo em zoológicos ou outros locais onde animais entram em contato com o público. Programas de vacinação em animais selvagens, usando vacinas orais, protegem animais domésticos assim como pessoas. Em países com grandes populações de cães errantes, vacinas orais similares podem ser úteis.

Todas as vacinas da raiva são baseadas no vírus da raiva, e parecem proporcionar pouca ou nenhuma proteção à lyssavirus relacionados ao vírus da raiva no filogrupos II ou aqueles classificados provisoriamente no filogrupos III. A vacinação limitada e estudos desafiadores sugerem que eles podem proporcionar proteção cruzada contra lyssavirus relacionados ao vírus da raiva no filogrupos I. Dentro do filogrupos I, o nível de proteção deve variar com o vírus específico.

As regulamentações específicas para animais domésticos expostos a um animal com raiva variam conforme o país, espécies de animais e status de vacinação. Se um animal não vacinado é exposto ao vírus da raiva nos Estados Unidos, autoridades recomendam que seja feita a eutanásia e testes. Isso previne a profilaxia desnecessária em pessoas que possam ser expostas e também reduz o risco de infectar outras pessoas ou animais. Se o proprietário está relutante à eutanásia, o animal pode ser colocado em isolamento por seis meses. Se um animal vacinado para raiva é exposto à raiva nos Estados Unidos, ele é revacinado e confinado sob observação por 45 dias. Animais com vacinas vencidas são avaliados de acordo com o seu caso.

A maioria dos países tem regulamentações para prevenir a introdução do vírus em animais importados. Essas regulamentações variam com o país e as espécies de animais, e podem incluir quarentena ou teste para soroc conversão induzida pela vacina.

Morbidade e Mortalidade

A incidência de raiva em animais domésticos varia de acordo com a região. A raiva canina era muito comum no mundo todo, porém foi controlada, ou ainda erradicada, em alguns países. Em outros (por exemplo Estados Unidos), gatos agora são mais propensos a desenvolver raiva do que cães, provavelmente devido aos baixos índices de vacinação nestas espécies combinado com a alta exposição à vida selvagem. A raiva é relatada com baixa frequência em furões, e raramente documentada em

coelhos e ratos. Os ciclos da raiva urbana e silvestre ocorrem concomitantemente em algumas regiões, enquanto o ciclo silvestre predomina em outras. Por exemplo, animais selvagens contabilizaram mais de 90% dos casos de raiva animal relatados nos Estados Unidos e Canadá em 2010. A raiva pode ser uma preocupação importante em algumas espécies raras ou em extinção. Na África, o lobo etiópico (*Canis simensis*) e cães selvagens africanos (*Lycaon pictus*) estão ameaçados por este vírus. Embora casos de raiva tendem a ser esporádicos, epizootias são possíveis. Surto ocorrem entre bovinos mordidos por morcegos vampiros (*Desmodus rotundus*) na América do Sul. Epizootias também foram relatadas ocasionalmente entre a vida selvagem, como nos Cudos na África.

Nem todos os animais expostos ao vírus da raiva tornam-se doentes. Fatores que possam afetar o resultado da exposição incluem a variante do vírus, presença do vírus na saliva no momento da mordida, dose do vírus, rota e localização da exposição, e fatores de hospedeiro como a espécie do animal, idade e imunidade existente para lyssavirus. Experimentos em morcegos e cães sugerem que alguns animais podem sobreviver e se tornar resistentes à reinfecção. Anticorpos também foram encontrados em poucos gatos com nenhum histórico de vacinação. Relatos de animais sobreviventes após o desenvolvimento dos sinais clínicos são muito raros, porém existem. Em um caso bem documentado, um furão experimentalmente infectado (vírus de gambá) desenvolveu sinais neurológicos e teve evidências de infecção no fluido cerebrospinal, porém se recuperou da paralisia persistente dos membros posteriores. Não haviam evidências de nenhum vírus residual no momento da eutanásia.

Lyssavirus relacionados à raiva

Embora alguns lyssavirus relacionados à raiva sejam comuns em morcegos, somente poucos casos clínicos foram relatados em animais domésticos. Todos esses casos foram fatais.

Infecções em humanos

Período de incubação

Em humanos, o período de incubação pode variar de poucos dias a muitos anos. A maioria dos casos se tornou aparente após 1-3 meses.

Sinais clínicos

Sinais prodrômicos não específicos podem ser vistos durante o estágio inicial da raiva. Eles podem incluir mal-estar, febre, dor de cabeça, assim como desconforto, dor,

prurido ou outras alterações sensoriais no local de entrada do vírus. Após vários dias, ansiedade, confusão e agitação podem aparecer e progredir para insônia, comportamento anormal, hipersensibilidade à luz e ruídos, delírio, alucinações, paralisia leve a parcial, hipersalivação, dificuldade de deglutir, espasmos faringianos após a exposição a líquidos, convulsões e outros sinais neurológicos. Tanto a forma encefálica (furiosa) com hiperexcitabilidade, disfunção autônoma e hidrofobia quanto a forma paralítica (muda) caracterizada por paralisia generalizada, podem predominar. A morte geralmente ocorre dentro de 2-10 dias.

A sobrevivência é extremamente rara em casos clínicos e sobreviventes frequentemente permanecem com muitos déficits neurológicos. Entretanto, existem muitos casos documentados onde pacientes com sinais neurológicos brandos se recuperaram bem.

Lyssavirus relacionados à raiva

Somente algumas infecções com lyssavirus relacionados à raiva foram relatadas. Esses pacientes desenvolveram sinais neurológicos, similares à raiva, e quase todos os casos foram fatais.

Testes diagnósticos

O diagnóstico antes da morte é às vezes possível em pessoas com sintomas da raiva. A PCR-RT ou imunofluorescência podem detectar ácidos nucleicos virais ou antígenos na saliva ou em biópsias de pele tiradas da nuca. Na pele, o vírus ocorre nos nervos cutâneos na base dos folículos pilosos. O vírus da raiva às vezes é encontrado em impressões corneais ou fluído para lavar os olhos, e PCR-RT pode ocasionalmente detectar ácidos nucleicos no líquido cerebrospinal ou urina. O isolamento viral é às vezes possível da saliva, secreções conjuntivais/lágrimas, impressões corneais, biópsias da pele ou (menos frequentemente) líquido cerebrospinal em pacientes vivos. Mais de um teste geralmente é necessário para diagnóstico antes da morte, assim como o vírus não é invariavelmente presente em qualquer tecido além do sistema nervoso central. Detectar anticorpos para o vírus da raiva no líquido cerebrospinal é definitivo, e indica que o vírus está se replicando no sistema nervoso central. Anticorpos neutralizantes geralmente não aparecem no sangue, e pessoas infectadas podem ainda ser soronegativas quando morrem. A Raiva é geralmente indetectável durante o período de incubação. Após a morte, o vírus da raiva pode ser detectado no cérebro, assim como em animais.

Lyssavirus relacionados à raiva

Infecções com lyssavirus relacionados à raiva são facilmente mal diagnosticadas como raiva. O teste de imunofluorescência usado para o diagnóstico de raiva pós

morte pode detectar esses vírus, porém não reconhece eles como diferentes do vírus da raiva. O vírus específico pode, entretanto, ser identificado com testes baseados em anticorpos monoclonais ou por PCR.

Tratamento

A profilaxia pós exposição consiste na limpeza do ferimento imediata, seguida da administração de imunoglobulina humana para raiva e múltiplas doses da vacina da raiva humana. Poucas doses da vacina e nenhuma imunoglobulina da raiva são fornecidas para pessoas que foram previamente vacinadas. Em pacientes não vacinados, o número recomendado de doses de vacina pode variar de acordo com a disponibilidade de biológicos de alta qualidade, o desempenho inicial do cuidado com a ferida e se o paciente é imunocompetente ou imunodeprimido. A profilaxia pós exposição é altamente efetiva se tiver início logo após a exposição.

Não há nenhum tratamento recomendado uma vez que os sintomas da raiva tiverem início. O tratamento ideal é incerto, e ambos os tratamentos agressivos e terapia de suporte tem altos riscos de falha. Um número de terapias experimentais (por exemplo vacinas, agentes antivirais, anticorpos para o vírus da raiva, quetamina e ou introdução de coma terapêutico) foram tentados no passado, porém geralmente eram ineficazes. Alguns tratamentos, como coma terapêutico, são controversos. Um paciente jovem que se recuperou adequadamente foi tratado com ribavirin, amantadine e tratamento de suporte incluindo coma terapêutico (o protocolo de Milwaukee); entretanto, o mesmo protocolo de tratamento foi ineficaz em alguns outros pacientes. Dois pacientes jovens recentemente se recuperaram somente com um tratamento de suporte. Atualmente, o CDC não defende o tratamento de suporte ou o tratamento agressivo, mas declara que ambos devem ser oferecidos. Se o tratamento tem sucesso, o paciente pode ser permanecer com déficits neurológicos permanentes e possivelmente severos.

Controle

Controlar a raiva em animais domésticos e selvagens principalmente através da vacinação, reduz o risco de exposição aos humanos. Animais selvagens não devem ser manipulados ou alimentados; animais selvagens com comportamento anormal devem ser especialmente evitados. Morcegos devem ser mantidos fora de casas e estruturas públicas. Embora espera-se que não haja vírus da raiva infeccioso no leite pasteurizado e na carne cozida, que é inativado pelo calor, ingerir qualquer produto de um animal com raiva não é recomendado.

Veterinários e oficiais do controle animal devem manipular animais potencialmente infectados com extrema cautela. Além do risco de contrair raiva, esses animais podem ser muito imprevisíveis e atacar sem aviso prévio.

Roupas protetoras como luvas grossas de borracha, óculos de proteção e aventais de plástico ou borracha devem ser usados quando necropsias forem realizadas, ou em outras circunstâncias quando a exposição a tecidos infectados possa ocorrer. Animais doentes, incluindo coelhos e roedores, não devem ser mandados para casa se eles foram expostos a um animal selvagem potencialmente infectado pelo vírus da raiva, mesmo que os sinais clínicos não surjam imediatamente.

Mordidas, ferimentos causados por agulha, e outras exposições devem ser relatadas imediatamente para que possam ser avaliados, e qualquer profilaxia pós exposição possa ser iniciada prontamente. Exposições sem mordedura, definidas como contaminação das membranas mucosas ou pele danificada com saliva, tecido nervoso, ou outro material potencialmente infeccioso, são avaliados para profilaxia com base em cada caso.

Para proteger as pessoas de animais que podem estar no estágio inicial da raiva, cães assintomáticos, gatos ou furões que morderam humanos são confinados em observação por um curto período (por exemplo 10 dias nos Estados Unidos). Se o animal desenvolver sinais de raiva durante este período, ele é eutanasiado e testado. Não se sabe se o status da raiva em lagomorfos e roedores pode ser determinado pela observação durante o confinamento de 10 dias. Até que pesquisas estabeleçam o período de disseminação viral nessas espécies, mordidas e machucados em humanos são avaliados individualmente para profilaxia pós exposição. Os autores considerados incluem as espécies de animais, as circunstâncias da mordida e a epidemiologia da raiva na área, assim como o histórico de mordidas do animal, status de saúde atual e o potencial de exposição à raiva. Considerações similares também se aplicam quando animais de companhia pertencem a outras espécies nas quais a doença é incompletamente compreendida.

Vacinas humanas inativadas estão disponíveis para veterinários em risco, outros funcionários que manuseiam animais, oficiais da vida selvagem, funcionários de laboratórios e outros em alto risco de exposição. Viajantes internacionais devem ser vacinados dependendo do seu destino e outros fatores de risco. Pessoas de ocupações de alto risco devem ter seus títulos de anticorpos monitorados periodicamente, com revacinação se necessário. O intervalo de monitoramento recomendado varia com o tipo e frequência de exposição. No Brasil recomenda-se que a titulação seja realizada anualmente, em pessoas de ocupação de alto risco. A vacinação não elimina a necessidade de profilaxia pós exposição, porém poucos tratamentos são necessários. Também pode-se providenciar alguma proteção se a pessoa desconhece a profilaxia pós exposição ou exposição atrasada.

Lyssavirus relacionados ao vírus da raiva

Todas as vacinas atualmente licenciadas são baseadas no vírus da raiva, e não contém antígenos de outros lyssavirus. Entretanto, estudos preliminares limitados em animais sugerem que essas vacinas podem conferir alguma proteção contra os vírus do filogruppo I. Na Europa, a vacinação é recomendada para pessoas que lidam regularmente com morcegos e podem ser expostas a lyssavirus. Precauções devem ser tomadas para evitar mordidas e arranhões. Se um ferimento ocorrer, o machucado deve ser limpo e ter a atenção de um médico. Algumas fontes recomendam um reforço da vacinação/profilaxia da raiva pós exposição se o morcego não pode ser testado.

Morbidade e Mortalidade

O risco de desenvolver raiva varia com os fatores como a ocupação da pessoa, atividades recreativas e localização geográfica. A raiva é uma doença muito comum em algumas partes do mundo em desenvolvimento. Mundialmente é estimado que 10 milhões de pessoas recebam a profilaxia pós exposição a cada ano e 40.000 ou mais morrem desta doença. A maioria dos casos ocorrem na África e Ásia e aproximadamente 90% são causadas por cães com raiva. Em contraste, a raiva humana é rara em países onde a raiva canina foi controlada ou erradicada e a profilaxia pós exposição (com reagentes de alta qualidade) está disponível. Nos Estados Unidos, somente 0 a 3 casos de raiva são geralmente relatados em pessoas, a cada ano. Em países desenvolvidos, a raiva tipicamente ocorre em pessoas que não se dão conta que foram expostas, ou por alguma outra razão, não procuram tratamento médico.

Sem a profilaxia pós exposição, estima-se que 20% dos humanos mordidos por cães com raiva desenvolverão a doença. Uma vez que os sintomas aparecem, a raiva é quase sempre fatal, independentemente do tratamento. Atualmente existe menos do que uma dúzia de casos de sobrevivência documentados e somente em poucos desses casos os pacientes tiveram uma recuperação satisfatória. Até o momento, todos os sobreviventes da raiva eram pessoas que receberam a vacina antes do início dos sintomas (também é possível que alguns desses pacientes tenham encefalomielite pós vacinal ao invés de raiva). A maioria ficou com complicações neurológicas severas. Desde 2004, houveram pelo menos três relatos de pacientes jovens que sobreviveram com poucos ou nenhum sinal neurológico residual. Todos os três tinham anticorpos neutralizantes para o vírus da raiva no momento do diagnóstico, embora nenhum havia sido vacinado. Eles também tinham sinais neurológicos brandos quando foram atendidos por um médico. Um paciente foi tratado agressivamente com drogas antivirais e condução ao coma terapêutico, porém os outros dois receberam somente tratamento de suporte. Um desses pacientes parece ter sido infectado dois anos antes. As

razões para a boa recuperação são incertas, porém fatores potenciais incluem a idade dos pacientes e o bom estado de saúde, os sinais neurológicos brandos na apresentação, ou o tipo/origem do vírus (cepa menos virulenta). Baseado na evidência sorológica limitada, especialmente na população da América do Sul, parece que infecções subclínicas também são possíveis em humanos. Entretanto, isso ainda deve ser provado.

Lyssavirus relacionados ao vírus da raiva

Infecções com lyssavirus relacionados ao vírus da raiva parecem ser raras, porém podem não ser diagnosticadas, já que são facilmente confundidas com raiva. Alguns desses vírus também ocorrem em áreas onde as capacidades de diagnóstico e vigilância são limitadas. Quase todos os casos assintomáticos foram fatais. Uma criança que possivelmente foi infectada pelo vírus Mokola se recuperou; entretanto, existem algumas questões acerca se essa criança estava realmente infectada com o vírus. Recentemente, outra criança não ficou doente após receber a mordida de uma civeta infectada com o vírus e com sinais neurológicos. A criança recebeu o tratamento da ferida e vacinação pós exposição para raiva, porém sua eficácia contra esse vírus é incerta. Ainda, é incerto se a civeta estava disseminando o vírus no momento da mordida.

Situação no Brasil

A enfermidade é de notificação obrigatória imediata quando há suspeita ou confirmação laboratorial. No período de 1990 a 2009, foram registrados no Brasil 574 casos de raiva humana, nos quais, até 2003, a principal espécie agressora foi o cão. A partir de 2004, o morcego passou a ser o principal transmissor no Brasil. O número de casos humanos em que o cão é fonte de infecção diminuiu significativamente de 50, em 1990, para nenhum, em 2008, e dois no Maranhão, em 2009. As regiões Norte e Nordeste, no período de 1990 a 2009, foram responsáveis por 82% dos casos de raiva humana no Brasil.

Nos animais, atualmente há uma predominância de casos de raiva rural, em herbívoros, com aproximadamente 1000 casos anuais no país.

Fontes da internet

Centro de prevenção e controle de doenças (CDC)
<http://www.cdc.gov/rabies/>

Compêndio de prevenção e controle da raiva animal, 2011
<http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6006.pdf>

www.cfsph.iastate.edu

Email: cfsph@iastate.edu

Serviço Internacional de Informação Veterinária (IVIS)
<http://www.ivis.org>

Agência de Saúde Pública do Canadá. Dados de segurança contra patógenos.
<http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/index-eng.php>

O manual Merck
<http://www.merck.com/pubs/mmanual/>

O manual Merck veterinário
<http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.html>

Organização Mundial da Saúde
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs099/en/>

Organização Mundial da Saúde Animal
<http://www.oie.int/>

OIE Manual de testes diagnósticos e vacinas para animais
<http://www.oie.int/international-standard-setting/terrestrial-manual/access-online/>

OIE Código de saúde de animais terrestres
<http://www.oie.int/international-standard-setting/terrestrial-code/access-online/>

Agradecimentos

Esta ficha técnica foi escrita pela veterinária, Dra. Anna Rovid-Spickler, especialista do Centro para segurança alimentar e saúde pública. O Serviço de Inspeção Sanitária e Fitossanitária de Animais e Plantas (USDA APHIS) do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos da América financiou essa ficha técnica através de uma série de acordos de cooperação relacionados ao desenvolvimento de recursos para o treinamento de credenciamento inicial. Esta ficha técnica foi modificada por especialistas, liderados pelo Prof. Dr. Ricardo Evandro Mendes, especialista em patologia veterinária, do Centro de Diagnóstico e Pesquisa em Patologia Veterinária do Instituto Federal Catarinense - Campus Concórdia. O seguinte formato pode ser utilizado para referenciar esse documento: Anna Rovid. 2012. *Raiva*. Traduzido e adaptado a situação do Brasil por Mendes, Ricardo, 2019. Disponível em <http://www.cfsph.iastate.edu/DiseaseInfo/factsheets-pt.php?lang=pt>.

Referências

Abelseth MK. Rabies. In: Holzworth J, editor. Diseases of the cat. Philadelphia: WB Saunders; 1987. p. 238-41.

- Acha PN, Szyfres B (Pan American Health Organization [PAHO]). Zoonoses and communicable diseases common to man and animals. Volume 3. Chlamydioses, rickettsioses, and viroses. 3rd ed. Washington DC: PAHO; 2003. Scientific and Technical Publication No. 580. Rabies; p.246-75.
- .Animal Health Australia. National Animal Health Information System (NAHIS). Rabies. Available at: <http://www.aahc.com.au/nahis/disease/dislist.asp>. * Accessed 13 Aug 2004.
- Arai YT, Kuzmin IV, Kameoka Y, Botvinkin AD. New lyssavirus genotype from the lesser mouse-eared bat (*Myotis blythi*), Kyrgyzstan. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(3):333-7.
- Banyard AC, Hayman D, Johnson N, McElhinney L, Fooks AR. Bats and lyssaviruses. *Adv Virus Res*. 2011;79:239-89.
- Bernardi F, Nadin-Davis SA, Wandeler AI, Armstrong J, Gomes AA, Lima FS, Nogueira FR, Ito FH. Antigenic and genetic characterization of rabies viruses isolated from domestic and wild animals of Brazil identifies the hoary fox as a rabies reservoir. *J Gen Virol*. 2005;86(Pt 11):3153-62.
- Blanton JD, Palmer D, Dyer J, Rupprecht CE. Rabies surveillance in the United States during 2010. *J Am Vet Med Assoc* 2011;239:773-83.
- Blanton JD, Palmer D, Rupprecht CE. Rabies surveillance in the United States during 2009. *J Am Vet Med Assoc* 2010;237:646-657.
- Blanton JD, Robertson K, Palmer D, Rupprecht CE. Rabies surveillance in the United States during 2008. *J Am Vet Med Assoc*. 2009;235(6):676-89.
- Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução normativa n.50 de 24 de setembro de 2013. Available at: <http://www.agricultura.gov.br/assuntos/sanidade-animal-e-vegetal/saude-animal/arquivos-das-publicacoes-de-saude-animal/Listadedoencasanimaisdenotificacaoobrigatoria.pdf>. Accessed 5 Dec 2018.
- Brasil. Ministério da Saúde. Normas Técnicas de Profilaxia da Raiva Humana. 2014. Available at: <http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/22/Norma-de-profilaxia-raiva-humana-completo-2014--corre---o-colaboradores.pdf>. Accessed 5 Dec 2018.
- Braund KG, editor. Clinical neurology in small animals - localization, diagnosis and treatment. Ithaca, NY: International Veterinary Information Service (IVIS); 2003 Feb. Inflammatory diseases of the central nervous system. Available at: http://www.ivis.org/special_books/Braund/braund27/ivis.pdf. Accessed 11 Aug 2004.
- Calisher CH, Ellison JA. The other rabies viruses: The emergence and importance of lyssaviruses from bats and other vertebrates. *Travel Med Infect Dis*. 2012;10(2):69-79.
- Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Collection of samples for diagnosis of rabies in humans [online]. CDC; 1998 Jan. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/rabies/Professional/Prof.forms/antem.htm>. * Accessed 11 Aug 2004.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Mass treatment of humans who drank unpasteurized milk from rabid cows -- Massachusetts, 1996-1998. *Morb Mortal Wkly Rep*. 1999;48:228-9.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Presumptive abortive human rabies - Texas, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(7):185-90.
- Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Questions and answers about rabies [online]. CDC; 2004 July. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/rabies/ques&ans/q&a.htm>. * Accessed 11 Aug 2004.
- Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Rabies [online]. CDC; 2003 Feb. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/rabies/introduction/intro.htm>. * Accessed 11 Aug 2004.
- Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Rabies [Website]. CDC; 2011. Available at: <http://www.cdc.gov/rabies/> Accessed 20 Nov 2012.
- Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Rabies in transplant patients: Questions and answers [online]. CDC; 2004 July. Available at: http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/rabies/ques&ans/q&a_transplants.htm. * Accessed 11 Aug 2004.
- Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Rabies infection and animals [online]. CDC; 2003 Feb. Available at: <http://www.cdc.gov/healthypets/diseases/rabies.htm>. * Accessed 11 Aug 2004.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recovery of a patient from clinical rabies--California, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61(4):61-5.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recovery of a patient from clinical rabies--Wisconsin, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004;53(50):1171-3.
- Cliquet F, Picard-Meyer E, Barrat J, Brookes SM, Healy DM, Wasniewski M, Litaize E, Biarnais M, Johnson L, Fooks AR. Experimental infection of foxes with European bat lyssaviruses type-1 and 2. *BMC Vet Res*. 2009;5:19.

- Coertse J, Weyer J, Nel LH, Markotter W. Improved PCR methods for detection of African rabies and rabies-related lyssaviruses. *J Clin Microbiol.* 2010;48(11):3949-55.
- Committee on Infectious Diseases [Brady MT, Bernstein HH, Byington CL, Edwards KM, Fisher MC, Glode MP, Jackson MA, Keyserling HL, Kimberlin DW, Maldonado YA, Orenstein WA, Schutze GE, Willoughby RE]. Rabies-prevention policy update: new reduced-dose schedule. *Pediatrics.* 2011 Apr;127(4):785-7.
- Dacheux L, Wacharapluesadee S, Hemachudha T, Meslin FX, Buchy P, Reynes JM, Bourhy H. More accurate insight into the incidence of human rabies in developing countries through validated laboratory techniques. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4(11):e765.
- Davis AD, Dupuis M, Rudd RJ. Extended incubation period of rabies virus in a captive big brown bat (*Eptesicus fuscus*). *J Wildl Dis.* 2012;48(2):508-11.
- Eidson M, Matthews SD, Willsey AL, Cherry B, Rudd RJ, Trimarchi CV. Rabies virus infection in a pet guinea pig and seven pet rabbits. *J Am Vet Med Assoc.* 2005;227(6):932-5, 918.
- Elmgren LD, Nadin-Davis SA, Muldoon FT, Wandeler AI. Diagnosis and analysis of a recent case of human rabies in Canada. *Can J Infect Dis.* 2002;13(2):129-33.
- Freuling CM, Beer M, Conraths FJ, Finke S, Hoffmann B, Keller B, Kliemt J, Mettenleiter TC, Mühlbach E, Teifke JP, Wohlsein P, Müller T. Novel lyssavirus in Natterer's bat, Germany. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(8):1519-22.
- Frymus T, Addie D, Belák S, Boucraut-Baralon C, Egberink H, Gruffydd-Jones T, Hartmann K, Hosie MJ, Lloret A, Lutz H, Marsilio F, Pennisi MG, Radford AD, Thiry E, Truyen U, Horzinek MC. Feline rabies. ABCD guidelines on prevention and management. *J Feline Med Surg.* 2009;11(7):585-93.
- Gilbert AT, Petersen BW, Recuenco S, Niezgodka M, Gómez J, Laguna-Torres VA, Rupprecht C. Evidence of rabies virus exposure among humans in the Peruvian Amazon. *Am J Trop Med Hyg.* 2012;87(2):206-15.
- Hamir AN, Niezgodka M, Rupprecht CE. Recovery from and clearance of rabies virus in a domestic ferret. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2011;50(2):248-51.
- Hanlon CA, Smith JS, Anderson GR, and the National Working Group on Rabies Prevention and Control. Recommendations of a national working group on prevention and control of rabies in the United States. Article II: Laboratory diagnosis of rabies. *J Am Vet Med Assoc.* 1999; 215:1444-7.
- Hemachudha T, Sunsaneewitayakul B, Desudchit T, Suankratay C, Sittipunt C, Wacharapluesadee S, Khawplod P, Wilde H, Jackson AC. Failure of therapeutic coma and ketamine for therapy of human rabies. *J Neurovirol.* 2006;12(5):407-9.
- Howard DR. Rabies. In: Kirk RW, editor. *Current veterinary therapy IX.* Philadelphia: WB Saunders; 1986. p. 1066-71.
- International Committee on Taxonomy of Viruses [ICTV]. Universal virus database. Genus *Lyssavirus* [online]. ICTV; 2012. Available at: <http://www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp>. Accessed 20 Nov 2012.
- Jackson AC. Therapy of human rabies. *Adv Virus Res.* 2011;79:365-75.
- Jackson AC, Warrell MJ, Rupprecht CE, Ertl HCJ, Dietzschold B, O'Reilly M, Leach RP, Fu ZF, Wunner WH, Bleck TP, Wilde H. Management of rabies in humans. *Clin Infect Dis.* 2003;36:60-63.
- Jogai S, Radotra BD, Banerjee AK. Rabies viral antigen in extracranial organs: a post-mortem study. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2002;28(4):334-8.
- Johnson N, Vos A, Freuling C, Tordo N, Fooks AR, Müller T. Human rabies due to lyssavirus infection of bat origin. *Vet Microbiol.* 2010;142(3-4):151-9.
- Kahn CM, Line S, editors. *The Merck veterinary manual* Whitehouse Station, NJ: Merck and Co; 2010. Rabies; p. 1193-7. .
- Kopel E, Oren G, Sidi Y, David D. Inadequate antibody response to rabies vaccine in immunocompromised patient. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(9):1493-5.
- Koraka P, Martina BE, Roose JM, van Thiel PP, van Amerongen G, Kuiken T, Osterhaus AD. *In vitro* and *in vivo* isolation and characterization of Duvenhage virus. *PLoS Pathog.* 2012;8(5):e1002682.
- Kuzmin IV, Mayer AE, Niezgodka M, Markotter W, Agwanda B, Breiman RF, Rupprecht CE. Shimoni bat virus, a new representative of the Lyssavirus genus. *Virus Res.* 2010;149(2):197-210.
- Lackay SN, Kuang Y, Fu ZF. Rabies in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2008;38(4):851-61, ix.
- Leslie MJ, Messenger S, Rohde RE, Smith J, Cheshier R, Hanlon C, Rupprecht CE. Bat-associated rabies virus in skunks. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(8):1274-7.
- Lodmell DL, Dimcheff DE, Ewalt LC. Viral RNA in the bloodstream suggests viremia occurs in clinically ill rabies-infected mice. *Virus Res.* 2006;116(1-2):114-8..

- Maier T, Schwarting A, Mauer D, Ross RS, Martens A, Kliem V, Wahl J, Panning M, Baumgarte S, Müller T, Pfefferle S, Ebel H, Schmidt J, Tenner-Racz K, Racz P, Schmid M, Strüber M, Wolters B, Gotthardt D, Bitz F, Frisch L, Pfeiffer N, Fickenscher H, Sauer P, Rupprecht CE, Roggendorf M, Haverich A, Galle P, Hoyer J, Drosten C. Management and outcomes after multiple corneal and solid organ transplantations from a donor infected with rabies virus. *Clin Infect Dis*. 2010;50(8):1112-9.
- Manning SE, Rupprecht CE, Fishbein D, Hanlon CA, Lumlerdacha B, Guerra M, Meltzer MI, Dhankhar P, Vaidya SA, Jenkins SR, Sun B, Hull HF; Advisory Committee on Immunization Practices Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human rabies prevention--United States, 2008: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep*. 2008;57(RR-3):1-28.
- Manickama R, Basheer MD, Jayakumar R. Post-exposure prophylaxis (PEP) of rabies-infected Indian street dogs. *Vaccine*. 2008;26(51):6564-8.
- Mansfield K, McElhinney L, Hübschle O, Mettler F, Sabeta C, Nel LH, Fooks AR. A molecular epidemiological study of rabies epizootics in kudu (*Tragelaphus strepsiceros*) in Namibia. *BMC Vet Res*. 2006;2:2.
- Marston DA, Horton DL, Ngeleja C, Hampson K, McElhinney LM, Banyard AC, Haydon D, Cleaveland S, Rupprecht CE, Bigambo M, Fooks AR, Lembo T. Ikoma lyssavirus, highly divergent novel lyssavirus in an African civet. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(4):664-7.
- McDermid RC, Saxinger L, Lee B, Johnstone J, Gibney RT, Johnson M, Bagshaw SM. Human rabies encephalitis following bat exposure: failure of therapeutic coma. *CMAJ*. 2008;178(5):557-61.
- McElhinney LM, Marston DA, Leech S, Freuling CM, van der Poel WH, Echevarria J, Vázquez-Moron S, Horton DL, Müller T, Fooks AR. Molecular epidemiology of bat lyssaviruses in Europe. *Zoonoses Public Health*. 2012 Sep 3. [Epub ahead of print]
- National Association of State Public Health Veterinarians, Inc. (NASPHV). Compendium of animal rabies prevention and control, 2008: *MMWR Recomm Rep*. 2008;57(RR-2):1-9.
- National Association of State Public Health Veterinarians. Compendium of animal rabies prevention and control, 2011. *MMWR Recomm Rep* 2011;60:1-17.
- Nel LH, Markotter W. Lyssaviruses. *Crit Rev Microbiol*. 2007;33(4):301-24.
- Páez A, Rey G, Agudelo C, Dulce A, Parra E, Díaz-Granados H, Heredia D, Polo L. [Outbreak of urban rabies transmitted by dogs in Santa Marta, northern Colombia]. *Biomedica*. 2009;29(3):424-36.
- Paweska JT, Blumberg LH, Liebenberg C, Hewlett RH, Grobbelaar AA, Leman PA, Croft JE, Nel LH, Nutt L, Swanepoel R. Fatal human infection with rabies-related Duvenhage virus, South Africa. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(12):1965-7.
- Public Health Agency of Canada (PHAC). Pathogen Safety Data Sheet – Rabies virus. Pathogen Regulation Directorate, PHAC.; 2010. Available at: <http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/rab-eng.php>. Accessed 20 Nov 2012.
- Rawat AK, Rao SK. Survival of a rabies patient. *Indian Pediatr*. 2011;48(7):574.
- Sabeta C, Blumberg L, Miyen J, Mohale D, Shumba W, Wandeler A. Mokola virus involved in a human contact (South Africa). *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2010;58(1):85-90.
- Sabeta CT, Markotter W, Mohale DK, Shumba W, Wandeler AI, Nel LH. Mokola virus in domestic mammals, South Africa. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(9):1371-3.
- Seimenis A. The rabies situation in the Middle East. *Dev Biol (Basel)*. 2008;131:43-53.
- Swanepoel R, Barnard BJ, Meredith CD, Bishop GC, Brückner GK, Foggin CM, Hübschle OJ. Rabies in southern Africa. *Onderstepoort J Vet Res*. 1993;60(4):325-46.
- Takayama N. Rabies: a preventable but incurable disease. *J Infect Chemother*. 2008;14:8-14.
- Turmelle AS, Jackson FR, Green D, McCracken GF, Rupprecht CE. Host immunity to repeated rabies virus infection in big brown bats. *J Gen Virol*. 2010;91(Pt 9):2360-6.
- Umbach KW. Ferrets: a selective overview of issues and options. *CRB Note vol.4 no.3*. 1997. California Research Bureau, California State Library. Available at: <http://www.ferretnews.org/crb.html>. Accessed Mar 22 2006.
- Velasco-Villa A, Orciari LA, Souza V, Juárez-Islas V, Gomez-Sierra M, Castillo A, Flisser A, Rupprecht CE. Molecular epizootiology of rabies associated with terrestrial carnivores in Mexico. *Virus Res*. 2005;111(1):13-27.
- Velasco-Villa A, Reeder SA, Orciari LA, Yager PA, Franka R, Blanton JD, Zuckero L, Hunt P, Oertli EH, Robinson LE, Rupprecht CE. Enzootic rabies elimination from dogs and reemergence in wild terrestrial carnivores, United States. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(12):1849-54.
- Wilde H, Hemachudha T, Jackson AC. Viewpoint: Management of human rabies. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2008;102(10):979-82.
- World Health Organization. Rabies vaccines: WHO position paper--recommendations. *Vaccine*. 2010;28(44):7140-2.

World Organization for Animal Health [OIE]. Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals. OIE; 2008. Rabies. Available at: http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/2.01.13_RABIES.pdf. Accessed 26 Oct 2