

THAISA LUCAS SANDRI

**Um estudo sobre a distribuição da raiva no Estado
do Paraná de 1981 a 2012**

São Paulo

2014

THAISA LUCAS SANDRI

**Um estudo sobre a distribuição da raiva no Estado
do Paraná de 1981 a 2012**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia Experimental Aplicada às Zoonoses da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Departamento:

Medicina Veterinária Preventiva e Saúde Animal

Área de concentração:

Epidemiologia Experimental Aplicada às Zoonoses

Orientador:

Prof. Dr. Paulo Eduardo Brandão

São Paulo

2014

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO-NA-PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virginie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da
Universidade de São Paulo)

T.2938
FMVZ

Sandri, Thaisa Lucas
Um estudo sobre a distribuição da raiva no Estado do Paraná de 1981 a 2012 / Thaisa
Lucas Sandri. -- 2014.
97 f. : il.

Tese (Doutorado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e
Zootecnia. Departamento de Medicina Veterinária Preventiva e Saúde Animal, São Paulo,
2014.

Programa de Pós-Graduação: Epidemiologia Experimental Aplicada às Zoonoses.

Área de concentração: Epidemiologia Experimental Aplicada às Zoonoses.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Eduardo Brandão.

1. Raiva. 2. Epidemiologia. 3. Paraná. 4. Série histórica. 5. Análise espaço-temporal.
I. Título.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO



FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

Comissão de Ética no Uso de Animais

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado "Epidemiologia da raiva no Estado do Paraná no período de 1981 a 2012", protocolado sob o nº 3039/2013, utilizando 50 (cinquenta) amostras de vírus da raiva isoladas de diferentes espécies de animais mantidos em sistema nervoso central de camundongos, sob a responsabilidade Prof. Dr. Paulo Eduardo Brandão, foi aprovado em reunião de 13/11/2013 e está de acordo com os princípios éticos de experimentação animal da Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

We certify that the Research "Rabies epidemiology in Parana State between 1981-2012", protocol number 3039/2013, utilizing 50 (fifty) samples of rabies virus isolated from different species of animals kept in the central nervous system of mice, under the responsibility Prof. Dr. Paulo Eduardo Brandão, was approved in the meeting of day 11/13/2013 and agree with Ethical Principles in Animal Research adopted by Ethic Committee in the Use of Animals of the School of Veterinary Medicine and Animal Science of University of São Paulo.

São Paulo, 18 de novembro de 2013.

Denise Tabacchi Fantoni
Presidente

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Nome: SANDRI, Thaisa Lucas

Título: **Um estudo sobre a distribuição da raiva no Estado do Paraná de 1981 a 2012**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia Experimental Aplicada às Zoonoses da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Data: ___/___/___

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Dedico aos amores da minha vida...

SABER VIVER

Não sei... se a vida é curta
ou longa demais para nós,
mas, sei que nada
do que vivemos tem sentido,
se não tocamos o coração das pessoas.

Muitas vezes basta ser:
o colo que acolhe,
o braço que envolve,
a palavra que conforta,
o silêncio que respeita,
a alegria que contagia,
a lágrima que corre,
o olhar que acaricia,
o desejo que sacia,
o amor que promove.

E isso não é coisa de outro mundo,
é o que dá sentido à vida.
É o que faz com que ela não
seja nem curta, nem longa demais,
mas que seja intensa, verdadeira,
pura enquanto ela durar...

Cora Coralina

AGRADECIMENTOS

A Deus por me ter dado saúde, força, determinação e perseverança para realizar esse trabalho.

Aos meus filhos Victor e Lorenzo pelo sacrifício, amor e alegrias. Amo mais que o infinito.

Ao meu marido Eduardo por todo sacrifício, amizade, amor, companheirismo e cumplicidade.

Aos meus pais Humberto e Vera pelo incentivo, amor, pelo apoio e por sempre acreditarem em meus sonhos e nunca medirem esforços para me ajudar a torná-los realidade. Vocês sempre serão meus guias e o meu porto seguro!

À minha irmã Suellen, meu “irmão” Craig por todo carinho, incentivo, amizade e amor.

À Aracélis, ao Paulo Celso, à Ana Paula por todo incentivo, carinho, amor, apoio, incentivo e ‘socorros’ prestados e tão importantes para a conclusão desse estudo.

Às minhas avós Balbina e Carmen pelo carinho, pela preocupação e pelo cuidado.

Ao Prof. Dr. Paulo Eduardo Brandão, pelo exemplo como pessoa e profissional, pelo seu otimismo, pela oportunidade, pela confiança, pela orientação, pela paciência, pelo carinho e pela amizade e pela grata convivência dentro e fora do laboratório.

Ao Prof. Dr. Ricardo Augusto Dias, pela amizade, pelo auxílio com os programas, por estar sempre disposto a ajudar.

À Rosária Regina Tesoni de Barros Richartz, pelo carinho, pelo apoio, pelo auxílio, pela oportunidade, pela confiança, e por ser uma pessoa que faz a diferença!

Ao Prof. Dr. Leonardo José Richtzenhain, por fornecer estrutura e oportunidade de realizar ciência através dos seus valiosos conhecimentos e do seu laboratório.

Ao Prof. Dr. Fernando Ferreira, por toda dedicação à Pós-Graduação do VPS.

À Prof. Dra. Maria Solange Gennari, pelo empenho com a Pós-Graduação do VPS.

Ao Prof. Dr. José Antonio Jerez, pelo carinho, por seus valiosos ensinamentos e agradáveis conversas.

A todos os professores do VPS, pela contribuição na minha formação profissional.

À Sibeles Pinheiro de Souza, 'Sibs', por sua luz nos momentos difíceis, pela amizade e carinhos incondicionais, por compartilhar comigo a sua casa e tornar minha estada em SP mais divertida e agradável por não medir esforços nos auxílios e pela convivência divertida.

À Michelle Sercundes Klein, minha irmã de coração, pelo amor, carinho, cuidado, amizade, companheirismo, por compartilhar comigo a sua casa e tornar minha estada em SP mais divertida e agradável.

Às demais integrantes do quarteto fantástico (amigas-irmãs): Estela Gallucci Lopes e Vanessa Riesz Salgado, pelo carinho e pela amizade extremos e pelo constante esforço em me agradar.

Aos "irmãos de orientador": Rafael de Novaes Oliveira, Willian de Oliveira Fahl, Karen Miyuki Asano, Iracema Nunes de Barros e Ekaterina A. Durymanova Ono por todo apoio, auxílio, amizade.

À Sheila Oliveira de Souza Silva, pela amizade e pelo carinho.

Ao Danival Lopes Moreira, por sua ajuda, competência e atenção.

À Rosana Paick Utiana, Maria Cristina Paick e Ana Virginia Pacheco de Almeida Prado Chacur, por toda ajuda.

Aos colegas da pós-graduandos do VPS pela agradável convivência.

Aos funcionários do VPS, pela grata convivência.

Às funcionárias da biblioteca Biblioteca Virginie Buff D'Ápice.

A CAPES (Coordenadoria de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pela bolsa concedida.

“Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina.”

Cora Coralina

RESUMO

SANDRI, T. L. **Um estudo sobre a distribuição da raiva no Estado do Paraná de 1981 a 2012.** [A study on the rabies distribution on Paraná State from 1981 to 2012]. 2014. 97 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

A raiva é uma zoonose viral que afeta o Sistema Nervoso Central (SNC) causando encefalite e meningoencefalite, de evolução aguda e fatal, que acomete mamíferos carnívoros e morcegos, e periodicamente se manifesta sob a forma de epizootias ou surtos epidêmicos em populações humanas. Neste estudo foram analisadas 16.190 amostras de bovinos, equídeos e morcegos, e menos frequentemente de outros mamíferos durante o período de 1981 a 2012, provenientes do Estado do Paraná. Desse total, 2.766 amostras foram positivas para raiva; 81,74% foram de bovinos, 10,34% de equídeos, 4,05% de morcegos, 2,31% em animais de produção não bovinos, 1,52% em caninos e 0,04% em outros animais. Ao longo da série histórica, há, para os bovinos, uma tendência de aumento das notificações e não foram observadas variação sazonal e cíclica. Na análise espaço-temporal foi detectado um aglomerado mais provável de notificações de raiva em bovinos, envolvendo 20 municípios da região litorânea e metropolitana de Curitiba entre 1981 e 1987. Além dele, foram detectados seis aglomerados secundários sugerindo uma migração da raiva ao longo do tempo no Estado do Paraná. Ao longo da série histórica dos equídeos há uma tendência de diminuição das notificações e não foram observadas variação sazonal e cíclica. Os clusters encontrados na análise espaço-temporal da raiva nos equídeos corroboram com aqueles encontrados na análise dos bovinos localizados nas mesmas regiões durante no mesmo período, sugerindo a migração do vírus da raiva no mesmo sentido da observada na análise dos bovinos. Durante o período de 1981 a 1997, os casos de raiva em morcegos acompanham o trajeto da migração dos aglomerados dos bovinos e dos equídeos, o que demonstra que a raiva ocorre endemicamente no território do Estado do Paraná em herbívoros e morcegos.

Palavras-chave: Raiva. Epidemiologia. Paraná. Série histórica. Análise espaço-temporal.

ABSTRACT

SANDRI, T. L. **A study on the rabies distribution on Paraná State from 1981 to 2012.** [Um estudo sobre a distribuição da raiva no Estado do Paraná de 1981 a 2012]. 2014. 97 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014

Rabies is a viral zoonosis that affects the central nervous system (CNS) causing encephalitis and meningoencephalitis, acute and fatal outcome, which affects mammalian carnivores and bats, and periodically manifests itself in the form of epidemics or outbreaks in human populations. In this study 16,190 samples of cattle, horses and bats, and less frequently other mammals were analyzed during the period 1981 to 2012, from the State of Paraná. Of this total, 2,766 samples were positive for rabies; 81.74 % were bovine, equine 10.34 %, 4.05 % of bats, 2.31 % in livestock no bovine, 1.52 % in canine, and 0.04% in other animals. Throughout the time series, there is, for cattle, a trend of increased reporting and no seasonal or cyclical variations were observed. In spatio-temporal analysis, more likely to notifications of rabies in cattle, a cluster involving 20 municipalities in coastal and metropolitan Curitiba between 1981 and 1987 was detected. Besides this, six sub clusters were detected suggesting a migration of anger over time in the state of Paraná. Throughout the historical series of equine there is a downward trend in notifications and no seasonal and cyclical variations were observed. Clusters found in the spatio-temporal analysis of rabies in horses corroborate those found in the analysis of cattle located in the same regions during the same period, suggesting the migration of rabies virus in the same direction as that observed in the cattle analysis. During the period from 1981 to 1997, cases of rabies in bats follow the migration path of clusters of bovine and equine. This shows that rabies is endemic in the state of Paraná in herbivores and bats.

Keywords: Rabies. Epidemiology. State of Paraná. Time series. Spatio-temporal analysis

LISTA DE ABREVIATURAS

ABLV	<i>Australian Bat Lyssavirus</i>
ARAV	<i>Aravan Virus</i>
ATCC	<i>American Type Culture Collection</i>
CVS	<i>Challenge Virus Standard</i>
DUVV	<i>Duvenhage Virus</i>
EBLV	<i>European Bat Lyssavirus</i>
G	Glicoproteína do Vírus da Raiva
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IFD	Imunofluorescência Direta
IRKV	<i>Irkut Virus</i>
KHUV	<i>Khujand virus</i>
L	RNA-polimerase do Vírus da Raiva
LBV	<i>Lagos Bat Virus</i>
M	Proteína Matriz do Vírus da Raiva
MAPA	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
MOKV	<i>Mokola Virus</i>
MS	Ministério da Saúde
N	Nucleoproteína do Vírus da Raiva
N2A	Neuroblastoma Murino
NCAM	<i>Neural Cell Adhesion Molecule</i>
OIE	Organização Mundial da Saúde Animal
OMS	Organização Mundial da Saúde
P	Fosfoproteína do Vírus da Raiva
PAHO	Pan American Health Organization
PB	Prova Biológica
RABV	<i>Rabies Virus / Vírus da Raiva</i>
RNA	<i>Ribonucleic acid</i>
SHIBV	<i>Shimoni Virus</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
WCBV	<i>West Caucasian Bat Virus</i>
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	OBJETIVOS	30
3	MATERIAIS E MÉTODOS	32
3.1	ANÁLISE DESCRITIVA	33
3.2	DECOMPOSIÇÃO DA SÉRIE HISTÓRICA DE RESULTADOS POSITIVOS PARA RAIVA	33
3.3	ANÁLISE ESPAÇO-TEMPORAL	34
4	RESULTADOS	37
4.1	ANÁLISE DESCRITIVA	37
4.2	DECOMPOSIÇÃO DA SÉRIE HISTÓRICA DAS NOTIFICAÇÕES DE RAIVA	49
4.2.1	Bovinos	50
4.2.2	Equídeos	52
4.3	ANÁLISE ESPAÇO-TEMPORAL	54
4.3.1	Bovinos	55
4.3.2	Equídeos	56
4.3.3	Morcegos	57
5	DISCUSSÃO	60
5.1	ANÁLISE DESCRITIVA	60
5.2	DECOMPOSIÇÃO DA SÉRIE HISTÓRICA	67
5.2.1	Bovinos	69
5.2.2	Equídeos	71
5.3	ANÁLISE ESPAÇO-TEMPORAL	72
5.3.1	Bovinos	73
5.3.2	Equídeos	77
5.3.3	Morcegos	78
6	CONCLUSÕES	80
	REFERÊNCIAS	82

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A raiva é provavelmente o mais antigo registro de infecção da humanidade. A palavra "raiva" vem do sânscrito "rabbahs", que significa "fazer violência". Refere-se ao período védico da Índia (século 30 a.C.), quando o Deus da Morte foi retratado com a presença de um cão, o seu companheiro constante e o emissário da morte (FU, 1997).

A raiva é uma zoonose que afeta o Sistema Nervoso Central (SNC) causando encefalite e meningoencefalite, de evolução aguda e fatal, que acomete mamíferos carnívoros e quirópteros (KING et al., 2012), e periodicamente se manifesta sob a forma de epizootias ou surtos epidêmicos em populações humanas (MITCHELL et al., 1973; LORD, 1988). É considerada uma doença negligenciada no mundo todo (FOOKS et al., 2003; DODET, 2006) apesar de ser totalmente evitável, ainda é considerada um grave problema de saúde pública, principalmente em países em desenvolvimento, onde os casos não são habitualmente notificados, dificultando assim o conhecimento da sua real incidência (COLEMAN et al., 2004).

Com algumas exceções (ilhas principalmente), o vírus da raiva é encontrado em todo o mundo. Alguns países, incluindo o Reino Unido, Irlanda, Suécia, Noruega, Islândia, Japão, Austrália, Nova Zelândia, Singapura, a maioria da Malásia, Papua Nova Guiné, as ilhas do Pacífico e algumas ilhas da Indonésia estão livres do vírus da raiva clássica há muitos anos. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), para um país ser considerado livre da raiva, não pode haver casos autóctones em humanos ou animais durante dois anos, com vigilância adequada e regulamentação de importação (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013).

A importância da raiva para saúde pública não se dá apenas pelo grande número de casos que acometem humanos, mas também pela sua alta mortalidade e pelos custos com tratamentos, diagnósticos e reações adversas às vacinas (KAPLAN et al., 1986; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013). Em todo o mundo, estima-se a ocorrência de 60.000 óbitos humanos por ano, principalmente nas áreas rurais dos continentes asiático e africano, sendo sua maioria crianças de comunidades vulneráveis com limitado acesso a serviços de saúde e tratamento pós-exposição (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013). Estima-se, também, que pelo menos 15 milhões de pessoas/ano são submetidas à profilaxia pós-exposição

(BOURHY et al., 2009). Em 2004, o Brasil gastou por cerca de US\$ 28 milhões na prevenção da raiva (CHILDS; REAL, 2007).

Apesar da utilização de esquemas vacinais prevenirem a raiva (BRIGGS; HANLON, 2007), anualmente, aproximadamente dez milhões de pessoas são submetidas à profilaxia pós-exposição e a cada 15 minutos uma pessoa morre de raiva e outras 300 são expostas ao vírus (PLOTKIN, 2000; RUPPRECHT et al., 2002).

A raiva está distribuída em todos os continentes, com exceção da Antártida. Os países ou pequenas ilhas como a Antígua, Austrália, Bahamas, Barbados, Bermuda, Ilhas Cayman, Fiji, Finlândia, Islândia, República da Irlanda, Jamaica, Japão, Nova Zelândia, Noruega, Saint Kitts-Nevis-Anguilla, Santa Lúcia, Saint Martin (Antilhas Holandesas), Ilhas São Pedro e Miquelon, São Vicente, Suécia, Taiwan, Turquia e Ilhas Caico, Reino Unido, e Uruguai são considerados livres da raiva clássica (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013).

Na América Latina, a incidência anual da raiva por 100.000 habitantes varia entre 0 e 0,09 na América do Sul; 0 e 0,10 na América Central e 0 e 0,06 nas ilhas do Caribe, na maioria dos casos, o cão foi identificado como o principal animal agressor (CHILDS; REAL, 2007). A transmissão do vírus da raiva por quirópteros é muito subestimada, pois em 1985, aproximadamente 100 000 cabeças de gado morriam de raiva por ano, a um custo anual estimado em US\$ 30 milhões. No entanto, evidências sugerem que a incidência da raiva transmitida por morcegos têm aumentado, provavelmente resultando em um maior número de casos em bovinos e humanos (STREICKER et al., 2012).

A raiva é mantida e perpetuada na natureza por diferentes espécies de animais carnívoros domésticos e silvestres, denominados de "reservatórios", incluindo os morcegos de diferentes hábitos alimentares (SMITH, 1996).

Dois ciclos de transmissão para a raiva são aceitos: o ciclo urbano e o ciclo silvestre. O ciclo urbano tem o cão como principal reservatório e transmissor do vírus para outros cães, outros animais e para o homem. O ciclo silvestre é mantido por diferentes mamíferos: os canídeos silvestres e os quirópteros (ACHA; SZYFRES, 2003). Os cães são os principais reservatórios da raiva nos países em desenvolvimento, contudo, onde os programas de vacinação em cães estão bem estabelecidos, o vírus da raiva mantém o seu ciclo principalmente nas espécies silvestres (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013). No Brasil, no período de 1986

a 2006, 758 casos de raiva humana foram registrados, dos quais 515 (67.94%) foram transmitidos por cães, 134 (17.67%) por morcegos hematófagos e 109 (14.39%) por outras espécies. No entanto, entre 2004 e 2005 houve uma inversão nesta situação, período em que os morcegos hematófagos tornaram-se os principais transmissores da raiva humana, sendo responsáveis por 64 (86.5%) mortes, enquanto que os cães foram responsáveis por 06 (8.1%) e outras espécies por 04 (5.4%) (BRASIL, 2013).

O agente etiológico da raiva pertence à ordem *Mononegavirales*, família *Rhabdoviridae*, gênero *Lyssavirus*, é um vírus RNA neurotrópico, envelopado medindo em média, 180 nanômetros (nm) de comprimento (podendo variar de 100 a 300 nm) incluindo as projeções de superfície, seu diâmetro em média é 75 nm, podendo variar entre 60 e 110 nm (FAUQUET; FARGETTE, 2005; CARSTENS; BALL, 2009; ICTV, 2010; KING et al., 2012). A simetria cilíndrica do *virion* é formada por um nucleocapsídeo helicoidal que mede aproximadamente 165 por 50 nm e possui entre 30 e 35 espirais (WUNNER, 2007). Sua morfologia é baciliforme, semelhante à “bala de revólver”, com uma extremidade arredondada ou cônica e a outra plana ou convexa, sendo constituído de nucleocapsídeo helicoidal ou ribonucleoproteínas (RNP) e o envelope viral coberto de glicoproteínas espiculadas (KAPLAN, 1996).

Na classificação atual, o gênero *Lyssavirus* é constituído por doze espécies (Quadro 1) (CARSTENS; BALL, 2009; KING et al., 2012).

A espécie I – *Rabies virus* (RABV), compreende as amostras clássicas vacinais, chamadas “fixas” ou laboratoriais, e os isolados de vírus da maioria dos mamíferos terrestres e de morcegos hematófagos, insetívoros e frugívoros das Américas. Apresenta maior importância epidemiológica por sua associação com um grande número de casos de raiva em relação a outras espécies e por ser mais amplamente distribuída no mundo (TORDO, 1996; WUNNER, 2007).

A espécie II – *Lagos bat virus* (LBV), os vírus isolado de morcegos frugívoros (*Eidolon helvum*, *Micropterus pusillus* e *Epomorphorus wahlbergi*) sendo o primeiro relato feito em 1956, na região de Lagos, na Nigéria (REGENMORTEL, VAN et al., 2000; BINGHAM, 2001; WUNNER, 2007).

A espécie III – *Mokola virus* (MOKV), cujo primeiro isolamento foi feito em 1968 em um *pool* de órgãos de musaranhos (*Crocidura* sp) seguido por isolamentos em humanos na Nigéria, e felinos do Zimbábue e Etiópia (NEL, 2001). Espécie IV –

Duvenhage virus (DUVV), que em 1970 foi isolado de humano em Warmbaths, na região norte da Pretoria e, posteriormente isolado de morcegos insetívoros (*Miniopterus schreibersii* e *Nycteris thebaica*) da África do Sul e Zimbábue (BINGHAM, 2001).

Os vírus isolados na Europa, ambos em 1985, os “*European bat lyssaviruses*” (MESLIN; KAPLAN, 1996), também foram isolados de morcegos, um deles recebeu a denominação de espécie V – *European bat lyssavirus 1* (EBLV-1), agrupando os isolamentos feitos em morcegos do gênero *Eptesicus* e o outro, espécie VI – *European bat lyssavirus 2* (EBLV-2), constituído pelo agrupamento de vírus isolados do gênero *Myotis* (KING, 2001; POUNDER, 2003; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013).

Em 1996, um *Lyssavirus* foi isolado do morcego frugívoro *Pteropus alecto*, na costa leste da Austrália, um país considerado livre de raiva desde 1867. Este vírus foi classificado como espécie VII – *Australian bat lyssavirus* (ABLV) (KING, 2001; POUNDER, 2003). Em 2003, foi descrita a espécie *Aravan virus* (ARAV), isolada de um morcego insetívoro (*Myotis blythi*) do Quirguistão, Ásia Central, em 1991 (KUZMIN et al., 2003; ARAI et al., 2003).

Outra espécie, *Khujand virus* (KHUV), isolada em 2001, no Noroeste do Tadjiquistão, Ásia Central, também foi de um morcego insetívoro (*Myotis mystacinus*) (KUZMIN et al., 2001, 2003). Duas outras espécies foram isoladas na Rússia, nas localidades de Irkutsk, denominada *Irkut virus* (IRKV), isolada de um morcego *Murina leucogaster* e a outra da região Oeste das Montanhas do Cáucaso (cerca de 100 km a Sudeste da cidade de Krasnodar), denominada *West Caucasian bat virus* (WCBV), isolada a partir de um morcego *Miniopterus schreibersi* (BOTVINKIN et al., 2003).

Em 2009 foi isolado de um morcego insetívoro (*Hipposideros commersoni*), encontrado em uma caverna na região do Kenya, um novo *Lyssavirus* descrito como *Shimoni bat virus* (SHIBV) (KUZMIN et al., 2010), o qual foi considerado, em 2012, como uma nova espécie (KING et al., 2012). As distâncias genéticas e reconstruções filogenéticas, implementadas para cada gene e para o alinhamento concatenado de todos os cinco genes estruturais (N, P, M, G e L), demonstrou que SHIBV não pode ser identificado com qualquer uma das espécies existentes, mas que deve ser considerado uma espécie independente dentro filogrupo II do gênero *Lyssavirus*, mais semelhante ao *Lagos bat virus* (LBV). Padrões de reação

antigênica com anticorpos monoclonais antinucleocapsídeo corroboraram essas distinções (KUZMIN et al., 2010).

Atualmente, o Comitê Internacional da Taxonomia de Vírus reconhece 12 espécies *Lyssavirus* (Quadro 1). Com base nas distâncias genéticas e reatividade sorológica cruzada, o gênero foi dividido em dois filogrupos:

- Filogrupo I: Rabies virus, Duvenhage vírus, European bat lyssavirus 1, European bat lyssavirus 2, Australian bat lyssavirus, Aravan vírus, Khujand virus e Irkut virus
- Filogrupo II: Lagos bat virus, Mokola virus and Shimoni bat virus.

As espécies do gênero *West Caucasian bat virus* não pode ser incluído em qualquer um destes filogrupos e sugere-se que seja considerado como um representante de um filogrupo independente, o filogrupo III. Uma potencial extensão do gênero, Bokeloh bat lyssavirus, foi recentemente isolado de morcego insetívoro (*Myotis nattereri*) na França e na Alemanha. Este vírus está relacionado filogeneticamente ao European bat lyssavirus 2 e Khujand virus (FREULING et al., 2011; PICARD-MEYER et al., 2012). Outro *Lyssavirus* divergente, relacionado filogeneticamente ao *West Caucasian bat virus* (portanto, potencialmente, um membro da filogrupo III proposto) e provisoriamente chamado Ikoma lyssavirus, foi detectado em uma civeta-africana (*Civettictis civetta*) na República Unida da Tanzânia (MARSTON et al., 2012).

Os *Lyssavírus* mostram ampla reatividade antigênica cruzada ao nível da nucleocápside, principalmente por causa da conservação da sequência da proteína N. Portanto reagentes semelhantes podem ser usados para o diagnóstico por imunofluorescência. O ectodomínio da proteína G (que transporta os principais sítios antigênicos) é mais variável, e há neutralização cruzada entre *lyssavírus* do mesmo filogrupo (identidade de aminoácidos no ectodomínio > 74%), mas não entre os filogrupos (identidade de aminoácidos no ectodomínio < 62%). Evidências experimentais indicam que as cepas de vacinas disponíveis, as quais pertencem ao filogrupo I, são ineficazes contra a infecção com *Lyssavirus* do filogrupo II e o *West Caucasian bat virus*. A mesma falta de proteção é provável para o Ikoma lyssavirus (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013).

Até o presente momento, no continente americano, dentre as 12 espécies descritas do gênero *Lyssavirus*, somente foram diagnosticados casos de raiva atribuídos ao vírus da espécie 1. Desta forma, tanto a Organização Mundial da

Saúde (OMS) quanto a Organização Mundial de Saúde Animal (OIE) apenas consideram como raiva a doença determinada por vírus da espécie *Rabies vírus* (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013).

Quadro 1 – Classificação dos *Lyssavirus*, adaptado de McElhinney; Fooks; Radford (2008).
*ICTV - International Committee on Taxonomy of Viruses

Espécies	Filogrupo	Nomes	Abreviatura (ICTV*)	Distribuição	Reservatórios
1	I	Rabies vírus	RABV	Mundial (exceção de algumas ilhas)	Carnívoros (mundo) e morcegos (Américas)
2	II	Lagos bat vírus	LBV	África	Morcegos frugívoros
3	II	Mokola vírus	MOKV	África	Desconhecido (isolado de musaranhos)
4	I	Duvenhage vírus	DUVV	África	Morcegos insetívoros
5	I	European bat lyssavirus 1	EBLV-1	Europa	Morcegos insetívoros (<i>Eptesicus serotinus</i>)
6	I	European bat lyssavirus 2	EBLV-2	Europa	Morcegos insetívoros (<i>Myotis</i> sp)
7	I	Australian bat lyssavirus	ABLV	Australia	Morcegos insetívoros e frugívoros
8	I	Aravan vírus	ARAV	Ásia Central	Morcego insetívoro (isolado de <i>Myotis blythi</i>)
9	I	Khujand vírus	KHUV	Ásia Central	Morcego insetívoro (isolado de <i>Myotis mystacinus</i>)
10	I	Irkut virus	IRKV	Leste da Sibéria	Morcego insetívoro (isolado de <i>Murina leucogaster</i>)
11	III	West Caucasian bat vírus	WCBV	Região do Cáucaso	Morcego insetívoro (isolado de <i>Miniopterus schreibersi</i>)
12	II	Shimoni bat vírus	SHIBV	Kenya	Morcego insetívoro (isolado de <i>Hipposideros commersoni</i>)

O vírus da raiva (RABV) apresenta um genoma não segmentado de RNA de fita simples, com polaridade negativa, fazendo com que o RNA viral não seja infeccioso por não ser capaz de ser traduzido diretamente em proteínas. O genoma completo tem 11.932 nucleotídeos no vírus fixo *Pasteur Virus* (PV), os quais codificam cinco proteínas estruturais a partir dos mRNAs monocistrônicos: nucleoproteína (N), fosfoproteína (P), matriz (M), glicoproteína (G) e a polimerase viral (L). Os genes que codificam estas proteínas apresentam-se separados por quatro regiões intergênicas não codificante, que têm importante papel na regulação da expressão viral (FINKE et al., 2000; WUNNER, 2007).

A partícula viral é constituída por duas estruturas principais de acordo com a função, o complexo helicoidal ribonucleoprotéico ou ribonucleoproteína (RNP) e o envelope viral. A RNP é composta pelo RNA genômico associado às proteínas N, P e L (FAUQUET; FARGETTE, 2005). O envelope viral é constituído por uma

bicamada lipídica, composta por fosfolipídeos, lipídeos neutros e glicolipídeos, em proporções que variam de acordo com o tipo celular do hospedeiro utilizado para a replicação viral. A essa estrutura lipídica dupla estão associadas duas proteínas: a proteína M e a glicoproteína G. A glicoproteína é uma proteína transmembrana que se projeta para o exterior com espículas glicosiladas em forma de trímeros (WUNNER et al., 1985; WUNNER, 2007). A proteína M está localizada na superfície interna do envelope, circundando a ribonucleoproteína viral (MEBATSION, 2001).

O papel da proteína G como proteína de fusão é facilitar a entrada do vírus à célula hospedeira. Após a ligação específica do vírus com a célula hospedeira, o vírus é internalizado com o auxílio das espículas glicosiladas que desencadeiam uma fusão dependente do baixo pH para a entrada do endossomo (WUNNER, 2007). Ela ainda auxilia o desnudamento viral, catalisa a fusão da membrana endocítica e é o principal antígeno viral (MATTOS, DE et al., 2001; ROSE; WHITT, 2001). Possui 505 aminoácidos (aa) e é fundamental para a resposta imune contra o vírus da raiva, sendo responsável pela indução e ligação de anticorpos neutralizantes. A glicoproteína tem importante papel na patogênese da doença e patogenicidade do agente (WUNNER, 2007).

A proteína M é a menor proteína e contém aproximadamente 202 aminoácidos, com massa molecular de 25 kDa (TORDO et al., 1986; AMEYAMA et al., 2003). Forma uma bainha, com aproximadamente 1200 a 1500 moléculas de proteína M em volta da RNP produzindo o esqueleto do vírus. É também uma proteína multifuncional, que interage com outras proteínas virais e com os componentes das proteínas da membrana celular (WUNNER, 1991). Está envolvida na montagem e liberação viral (MEBATSION, 2001). O tropismo da RNP pela membrana celular é determinado por esta proteína que, em conjunto com a interação desta proteína com a proteína G, presente nas membranas celulares, possibilita seu brotamento (MEBATSION et al., 1999).

A proteína P é um polipeptídeo fosforilado que contém 297 aminoácidos, possui massa molecular entre 38 e 41 kDa, interage com as proteínas N e L e acredita-se que atue como cofator da RNA polimerase (WUNNER, 2007). A proteína P é multifuncional, liga-se às outras proteínas virais para auxiliar na replicação do genoma viral e também para interagir com fatores celulares e, possivelmente, está associada à disseminação e patogênese viral (LAFON; WIKTOR, 1985; MEBATSION, 2001).

A proteína L é a maior proteína do vírus, com 2.142 aminoácidos e massa molecular de 244,2 kDa, originando, assim, o nome “*large*”. É responsável pelas atividades enzimáticas necessárias à transcrição e replicação do RNA viral (TORDO; POCH, 1988). A proteína L é o componente catalítico do complexo polimerase que, juntamente com o cofator P, é responsável pela maioria das atividades enzimáticas que ocorrem tanto na transcrição quanto na replicação do genoma do RABV. Tem um papel fundamental no começo da infecção, em função da iniciação da transcrição primária do RNA genômico, uma vez que o nucleocapsídeo é liberado no citoplasma da célula infectada. Outras funções desta proteína, como *capping* de mRNA, metilação e poliadenilação, continuam a ser delimitadas e mapeadas entre proteínas L das variantes do vírus da raiva (WUNNER, 2007).

A nucleoproteína N é fosforilada, composta por 450 aminoácidos, apresenta massa molecular de aproximadamente 57 kilodaltons (kDa) (TORDO et al., 1986) e é o componente mais abundante do RABV, sendo a mais conservada do vírus em termos de sequência de aminoácidos, mesmo entre as espécies do gênero *Lyssavirus*, apesar de um grau relativamente alto de diversidade genética ser encontrada em algumas pequenas regiões do gene N nos diferentes genótipos. O maior grau de similaridade entre sequências de aa (98-99%) ocorre entre as diferentes amostras de RABV. Os vírus que apresentam menos que 80% de similaridade na sequência de nucleotídeos ou menos que 92% na sequência de aminoácidos pertencem a diferentes espécies virais (KISSI et al., 1995; WUNNER, 2007). Uma das razões do alto nível de conservação desta proteína é a sua função chave na encapsidação específica do RNA-genômico, protegendo o mesmo das atividades de ribonucleases celulares e mantendo o RNA genômico em configuração adequada para a transcrição (WUNNER, 2007). Possui grande importância pelo fato de estar envolvida nas etapas de transcrição e replicação, já que estas etapas não se iniciam sem que a quantidade suficiente de proteína N esteja unida ao RNA genômico (TORDO et al., 1986; TORDO; POCH, 1988; CREPIN et al., 1998; WUNNER, 2007). É altamente imunogênica, sendo fundamental para a resposta imune contra o RABV, induzindo a produção de anticorpos neutralizantes, ativação de linfócitos T auxiliares e T citotóxicos e atua na patogênese da doença (WUNNER, 2007). Tudo isso faz com que o gene N seja um alvo ideal não apenas para o desenvolvimento de métodos moleculares voltados ao diagnóstico e à epidemiologia molecular da raiva (WUNNER, 2007), mas também para a geração de estratégias na

terapia antiviral, visto ser a nucleoproteína o ponto fraco do vírus da raiva (DURYMANOVA, 2010).

Existem entre os vírus rábicos clássicos: o vírus de campo e o vírus “fixo”. Dentre os vírus fixos, há o CVS (*Challenge Virus Standard*); o Pitman-Moore (PM), o Flury LEP (*Low Egg Passage* – baixa passagem) e o HEP (*High Egg Passage* – alta passagem); Kelev; SAD; DR-19. A denominação vírus de campo é utilizada para os vírus isolados de animais infectados em ciclos de transmissão natural da doença. Possuem um período de incubação variável, às vezes bastante prolongado, ao contrário dos vírus fixos, que apresentam um período de incubação curto, geralmente de 4 a 7 dias, estes são utilizados na produção de vacinas e como vírus padrão para testes laboratoriais.

O vírus da raiva é sensível aos solventes de lipídeos (sabão, éter, clorofórmio e acetona), etanol a 45-70%, preparados iodados e compostos de amônia quaternária. Outras relevantes propriedades são: a resistência à dessecação, assim como a congelamentos e descongelamentos sucessivos, relativa estabilidade a um pH entre 5-10 e a sensibilidade às temperaturas de pasteurização e à luz ultravioleta. É inativado a 60°C em 35 segundos; a 4°C, se mantém infectante por dias; a -70°C ou liofilizado (4°C), se mantém durante anos.

A via de eliminação clássica do vírus é através da saliva do animal infectado, que transmite o vírus por meio de mordeduras, lambeduras ou arranhaduras (ACHA; SZYFRES, 2003). A transmissão do vírus ocorre principalmente pelo contato direto do suscetível com o animal infectado, também há casos citados de transmissão em humanos por aerossóis em cavernas densamente povoadas por morcegos infectados e casos de transmissão iatrogênica, através de cirurgias de transplantes de órgãos (RUPPRECHT et al., 2002). A eficiência da transmissão da doença depende da quantidade de vírus presente na saliva do animal infectado e particularmente da gravidade da mordedura, principalmente se esta alcança o tecido muscular onde há alta concentração de receptores celulares específicos, como o da acetilcolina (JACKSON, 2002).

Por meio de investigações epidemiológicas da raiva em animais silvestres, foi demonstrado que o vírus pode ser transmitido especificamente para uma determinada espécie de hospedeiro, tornando-se extremamente adaptado a esta espécie e menos capacitado para infectar outras espécies. Esta relação hospedeiro-

parasita tornou-se conhecida como "compartimentalização" do RABV (WINKLER, 1975; CONSTANTINE, 1988).

No ciclo urbano da raiva, a transmissão envolve, principalmente, os cães e também os gatos. O hospedeiro natural neste ciclo é o cão doméstico (*Canis canis*) que são responsáveis por mais de 95% da exposição humana, pois a infecção humana ocorre, em geral, pela estreita relação existente entre os cães e o homem. Usualmente este tipo de infecção é causado pelas variantes caninas do vírus da raiva (KOTAIT et al., 2009; FITZPATRICK et al., 2012). Conseqüentemente, a vacina canina pode prevenir a doença em humanos (WELLS, 1954; BERAN et al., 1972; LEMBO et al., 2010). Por isso, a vacinação dos cães tem sido uma estratégia de controle eficaz em muitas partes do mundo. Por exemplo, a vacinação de cães domésticos conduziu à eliminação da raiva canina na Europa Ocidental e os EUA (HAMPSON et al., 2007; VELASCO-VILLA et al., 2008) e o controle da doença na América Latina (SCHNEIDER et al., 2007).

Após a ocorrência de uma grave epizootia de raiva, no início do século passado, nos dois lados do Rio Itajaí, no Estado de Santa Catarina, foi cogitada a possibilidade dos morcegos hematófagos serem responsáveis pela propagação da raiva, pois foi demonstrado que o cão não poderia estar envolvido na transmissão da doença (CARINI, 1911). Neste mesmo período foi confirmada a presença de morcegos que atacavam bovinos e equinos durante o dia e foram observadas brigas entre esses animais (HAUPT; REHAAG, 1925). Após serem iniciadas as primeiras pesquisas, o RABV começou a ser isolado de morcegos hematófagos (LIMA, 1934; TORRES, 1934), de morcegos frugívoros e de morcegos insetívoros (BIGLER et al., 1974). As principais formas de transmissão entre as espécies de morcegos são por mordedura e lambedura, já que estes animais possuem hábitos gregários, caracterizados principalmente por este tipo de interação (PASSOS et al., 1999). Em 2010, SODRÉ et al. relataram que no Brasil há registros de 41 espécies de morcegos de diferentes hábitos alimentares com diagnóstico positivo para raiva.

Os morcegos são responsáveis pela manutenção do RABV no ciclo aéreo, e todas as espécies podem se infectar e, conseqüentemente, transmitir o RABV por possuírem características especiais, como alta densidade populacional, grande capacidade de deslocamento, intensa interatividade social e hábitos sinantrópicos (KOTAIT et al., 2009).

No Brasil, o envolvimento de morcegos hematófagos na transmissão da raiva aos seres humanos, no início da década de 80, era de 2%, do total destes casos (SCHNEIDER, 1990). Nos anos de 2004 e de 2005 ocorreu um surto de raiva humana, na região nordeste do país, sendo registrados respectivamente 22 e 42 casos de raiva transmitida por morcegos hematófagos. Nos últimos 10 anos foram notificados 163 casos de raiva em humanos no Brasil, sendo que 45% (43 casos) foram transmitidos por morcegos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009). Na década anterior foram registrados 412 casos, dos quais 12% (49 casos) tiveram os morcegos como transmissores (SCHNEIDER et al., 2007).

Ao ocorrer o contato direto do animal infectado com um suscetível, acontece inicialmente a fixação do RABV à superfície da célula do hospedeiro (TSIANG et al., 1991), posteriormente ocorre a replicação viral nos miócitos, podendo também ocorrer no tecido subepitelial, dependendo da espécie acometida. Murphy e Bauer (1974) sugeriram que esta etapa serve para amplificar, em número suficiente, a quantidade de partículas infecciosas, para futura invasão do Sistema Nervoso Periférico (SNP). Ao atingir altas concentrações antigênicas, ocorre a replicação extraneural, onde as terminações nervosas são atingidas (FEKADU et al., 1988).

A partir deste momento, a glicoproteína viral se liga aos receptores específicos, como o receptor nicotínico da acetilcolina, na altura das junções neuromusculares, e penetra nas terminações nervosas sensitivas. Estudos utilizando co-culturas nervo-músculo indicam que a junção neuromuscular é o principal sítio de entrada em neurônios (LEWIS et al., 2000).

Outros dois receptores responsáveis pela interação do RABV com a célula hospedeira têm sido descritos na literatura: a molécula de adesão da célula neural (NCAM - *neural cell adhesion molecule*) e o receptor neurotrófico p75 (TUFFEREAU et al., 1998). A NCAM é expressa em três isoformas principais e está presente no músculo e em junções neuromusculares (MOSCOSO et al., 1998). Pesquisadores têm investigado a real importância do receptor neurotrófico p75 na patogenia da raiva (LANGEVIN et al., 2002).

Uma vez no SNP, o vírus é transportado aos gânglios sensitivos por trajeto centrípeto e atinge o sistema nervoso central (SNC), sendo a propagação viral por fluxo axoplasmático retrógrado por meio de junções sinápticas (KUCERA et al., 1985; TSIANG et al., 1991). No SNC ocorre uma intensa disseminação, entretanto, a mesma não é homogênea, podendo afetar de diferentes maneiras as diversas

estruturas deste órgão. Posteriormente, o vírus migra por trajeto centrífugo em direção aos diferentes órgãos, envolvendo particularmente o sistema nervoso parassimpático (JACKSON, 2002).

A difusão centrífuga do vírus alcança outros tecidos não nervosos. O caminho viral para as glândulas salivares é por meio dos nervos que se originam próximo aos centros nervosos vitais, e essa difusão geralmente coincide com o comportamento agressivo do animal (SCHNEIDER, 1991). Este fato está relacionado, principalmente, ao comprometimento do hipotálamo medial e dos núcleos da rafe localizados no tronco encefálico, já que esses são centros inibitórios que regulam o comportamento agressivo (CHARLTON, 1988).

Em diversas espécies de mamíferos estudadas, verificou-se que os órgãos envolvidos pelo vírus durante a migração centrífuga, além das glândulas salivares, incluem o coração, fígado, pele, timo, rins, pâncreas, ovários, útero, glândula adrenal, pulmão, baço, intestinos, músculos liso e esquelético, folículos pilosos, epitélio da língua, mucosa nasal e oral, papilas gustativas, retina e córnea (MURPHY; BAUER, 1974; BRASS, 1994; MATTOS, DE et al., 2001; AWASTHI et al., 2001).

O período de incubação (período que vai do momento em que o agente infeccioso penetra no organismo até o aparecimento da sintomatologia) da raiva é extremamente variável e depende, fundamentalmente, da concentração do inóculo viral, da distância entre o local do ferimento e o cérebro e está relacionado com a extensão, a gravidade e o tamanho da ferida causada pelo animal agressor.

O período de transmissibilidade é o período em que existe a possibilidade de transmissão do agente infeccioso de um organismo a outro. Varia de espécie a espécie, mas, em todos os animais, inclusive nos seres humanos, precede o aparecimento da sintomatologia e perdura durante o quadro clínico, até a morte. Este período foi bastante estudado em cães e gatos, sendo, na grande maioria das vezes, de cerca de 2 a 4 dias antes do surgimento dos sintomas no animal, até sua morte, que ocorre geralmente 5 dias após. Estes estudos permitiram que se fixasse o período de observação de cães e gatos agressores em dez dias, com a finalidade de profilaxia antirrábica humana, em áreas de raiva controlada.

O diagnóstico da raiva deve ser feito através de um exame clínico detalhado e um histórico completo, juntamente com o estudo da situação epidemiológica da região é necessário realizar o diagnóstico laboratorial (LIMA et al., 2005). Este é de

fundamental importância tanto para a confirmação do caso suspeito, bem como para o diagnóstico diferencial com outras encefalites (MESLIN; KAPLAN, 1996).

A imunofluorescência direta IFD é o teste de referência internacional, sendo considerado como “padrão ouro” tanto pela OMS quanto pela OIE (TRIMARCHI; SMITH, 2002; OIE, 2013) e é utilizado como método preferencial, em escala global (RUDD et al., 2005). É o teste de eleição por ter uma alta facilidade operacional e fornecer resultados rápidos e acurados (DEAN et al., 1996). A sensibilidade do teste é de 99,78% quando realizada de maneira adequada e por profissionais devidamente capacitados (TEPSUMETHANON et al., 1997).

A confirmação do resultado obtido por IFD pode ser obtida por inoculação intracerebral em camundongos recém nascidos, de até três dias de idade, ou camundongos recém desmamados de 21 dias, com uma suspensão a 20% de SNC de animais suspeitos de infecção pelo RABV. A via intracerebral é de escolha para a inoculação em camundongos pelo fato do RABV ser neurotrópico. Após a inoculação, os camundongos são observados diariamente por até 30 dias e em casos positivos, os animais adoecem e morrem geralmente em torno de 10 a 20 dias após inoculação. O SNC de todo camundongo morto é submetido à IFD para confirmação da doença (KOPROWSKI, 1996).

O isolamento do vírus por inoculação intracerebral em camundongos apresenta um alto grau de especificidade e por sua alta sensibilidade ainda representa um meio eficiente de detecção do RABV em amostras de animais suspeitos, principalmente quando associada com a IFD (KOPROWSKI, 1996).

Com a técnica de anticorpos monoclonais se comprovou também a existência de uma variação antigênica entre os vírus rábicos, mediante um painel de anticorpos monoclonais dirigidos contra os antígenos nucleoprotéicos e glicoprotéicos e o valor epidemiológico se relaciona com um melhor conhecimento da origem da espécie animal e das cepas de distribuição geográfica. No Brasil alguns perfis antigênicos preestabelecidos, listados a seguir, puderam ser identificados.

Variante 2 – Cão, isolado também de humanos e animais silvestres;

Variante 3 – *Desmodus rotundus*, também isolado de outras espécies de morcegos, de animais de companhia e humanos;

Variante 4 – *Tadarida brasiliensis*, isolada de outras espécies não hematófagas e animais de companhia;

Variante 5 – Também relacionada a isolamento de morcegos hematófagos em outros países; e

Variante 6 – *Lasiurus cinereus*, isolado de morcegos insetívoros.

Além destas variantes, outros seis perfis antigênicos não compatíveis com os pré-estabelecidos no painel puderam ser observados associados a morcegos insetívoros acometendo outros animais, além de um perfil relacionado a humanos e pequenos primatas saguis (*Callithrix jacchus*), no nordeste do Brasil.

Com o progresso nas abordagens moleculares para a identificação e filogenia de variantes do vírus, a compreensão de epidemiologia da raiva tem melhorado significativamente.

Apesar de ser prevenível por meio de vacina, a raiva está entre as dez principais causas de morte humana dentre as doenças infecciosas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013).

A grande maioria das mortes (84%) ocorre em áreas rurais. Pouca vigilância epidemiológica, subnotificação em muitos países em desenvolvimento, frequentes erros de diagnóstico da raiva e ausência de coordenação entre todos os setores envolvidos subestimam o real impacto de doenças como a raiva (MALLEWA et al., 2007; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013). Ambos os estudos de impacto da doença de cada país e melhoria da vigilância devem ser incentivados a fim de obter estimativas globais mais confiáveis do impacto da raiva.

Os últimos casos de raiva humana no Estado do Paraná ocorreram em 1977, transmitida por cão, e em 1987, transmitida por morcego. Porém, de acordo com o monitoramento do SINAN – Sistema Nacional de Notificação de Agravos, anualmente registra-se em média 35.871 notificações de exposições para tratamento antirrábico humano, sendo as agressões por cães o maior volume.

Apesar de estudos anteriores terem utilizado amostras provenientes do Estado do Paraná, não há algum estudo que aborde a epidemiologia.

Assim, com o presente estudo, será possível verificar a epidemiologia da raiva no Estado do Paraná durante um período de 31 anos para o entendimento da circulação do vírus dentro dessa área para posteriormente estabelecer o impacto da raiva nesse Estado.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Tendo em vista as questões sobre a epidemiologia da Raiva no Brasil ainda não esclarecidas, o presente trabalho teve os seguintes objetivos:

- Comparar séries históricas para a raiva no Estado do Paraná durante o período de 1981 a 2012;
- Estudar a distribuição espaço-temporal da raiva no Estado do Paraná.

MATERIAIS E MÉTODOS

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Foram analisadas amostras recebidas, processadas e registradas no banco de dados do Centro de Diagnóstico “Marcos Enrietti” (laboratório oficial do Estado do Paraná), entre julho de 1981 (início de suas atividades) e dezembro de 2012, para exame de raiva de bovinos, equídeos (equinos, asininos e muares), quirópteros, caninos e animais de produção não bovinos (bubalinos, caprinos, ovinos e suínos). Os demais mamíferos com amostras menos frequentes, como os gatos, os roedores, e animais silvestres, foram catalogados como outros animais.

Essas amostras são provenientes de diferentes regiões do Estado do Paraná, enviadas pelo serviço veterinário oficial estadual e por terceiros desde o início das atividades do Centro de Diagnóstico Marcos Enrietti até o final do ano de 2012. O serviço veterinário oficial estadual as obteve através do serviço de vigilância e de busca ativa de casos de raiva, dentro do escopo do programa estadual de controle da raiva.

Todas as amostras recebidas foram processadas utilizando as técnicas padrões de imunofluorescência direta (IFD) para detecção do antígeno rábico padronizada por Dean et al. (1996), com conjugado antirrábico fornecido pelo LANAGRO (MAPA) de Pedro Leopoldo e a prova biológica (inoculação intracerebral em camundongos) segundo método preconizado por Koprowski (1996). Na prova biológica, os camundongos foram observados diariamente durante 30 dias e os cérebros, daqueles que vinham ao óbito durante o período de observação, foram submetidos novamente ao teste de IFD para confirmação de diagnóstico. Todos os procedimentos foram realizados de acordo com os princípios éticos de experimentação animal elaborado pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

Amostras positivas foram aquelas que resultaram positivas por imunofluorescência direta ou prova biológica ou ambas as técnicas.

3.1 ANÁLISE DESCRITIVA

Uma análise descritiva dos dados obtidos no banco de dados do CDME no período de 1981 a 2012, com as frequências do número de amostras coletadas por espécie e o número de positivos, foi realizada utilizando o programa Microsoft Excel 2007 para gerar tabelas e gráficos a fim de demonstrar a evolução das notificações durante o período.

3.2 DECOMPOSIÇÃO DA SÉRIE HISTÓRICA DE RESULTADOS POSITIVOS PARA RAIVA

Foi utilizado o modelo multiplicativo de decomposição sazonal utilizando os dados de notificação de raiva por meses, entre julho de 1981 e dezembro de 2012. A partir dos fatores sazonais obtidos, foram construídos gráficos, atribuindo-se às ordenadas os valores dos fatores sazonais e às abscissas, os meses da série histórica.

A variação cíclica foi obtida através dos valores obtidos com a remoção da variação sazonal da série histórica, como um subproduto da análise anterior. Foram construídos gráficos com a variação cíclica (e tendência), atribuindo-se às ordenadas os valores alisados da remoção da variação sazonal e às abscissas, os meses da série histórica.

Com base nos gráficos da remoção da variação sazonal, foi calculada a tendência temporal através de regressão linear. Através do coeficiente angular da equação de reta obtida, verificou-se se havia tendências crescentes, estáveis ou decrescentes das notificações de raiva.

As análises foram realizadas para as séries históricas de notificações de raiva em bovinos e equídeos (equinos, asininos e muares) utilizando o programa de computador Minitab 16.2.2 (© 2010 Minitab Inc.).

3.3 ANÁLISE ESPAÇO-TEMPORAL

Uma análise de aglomeração espaço-temporal foi realizada com os dados de notificações de raiva em bovinos e equídeos no Estado do Paraná, no período de julho de 1981 a dezembro de 2012. Para esta análise, os dados de notificações foram agrupados por ano, sendo atribuída aos municípios a população relativa de bovinos baseada no tamanho de rebanho medido durante a campanha de vacinação da febre aftosa de novembro de 2010¹ e a população equídea medida na Pesquisa Pecuária Municipal de 2010 (IBGE, 2013), sob a premissa que a participação relativa do rebanho não se alterou ao longo da série. As notificações foram então associadas às coordenadas geográficas das sedes municipais obtidas na página do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2013).

Esta análise foi realizada utilizando-se a estatística *space-time scan*. O teste baseou-se no escaneamento gradual de uma janela no tempo e no espaço, considerando os casos observados e esperados em cada local. A janela foi definida por um cilindro, no qual a base corresponde ao espaço e a altura, ao tempo. O tamanho da janela varia de zero a um valor máximo predefinido, correspondente à porcentagem da população-alvo. Neste trabalho, foi definido arbitrariamente um valor máximo do tamanho da janela de 50%. A distribuição de Poisson foi calculada para cada janela cilíndrica usando a ocorrência anual das notificações, sendo esta a distribuição mais apropriada para a representação de eventos raros. Janelas com altas proporções de casos foram consideradas como aglomerados mais prováveis. Uma simulação de Monte Carlo com 999 interações foi realizada para avaliar o nível de significância de cada aglomerado detectado, sendo que os que tiveram nível de significância menor que 5% foram assinalados em um mapa produzido no programa de computador ArcGIS versão 10.0.

As análises foram realizadas para as séries históricas de notificações de raiva em bovinos e equídeos (equinos, asininos e muares), no programa de computador SatScan versão 9.1.1 (disponível em www.satscan.org).

Para morcegos, não foi feita a análise espaço temporal das notificações de morcegos tanto hematófagos quanto não hematófagos. Isto ocorreu, pois até 1997,

¹ Comunicação pessoal – PNEFA/DAS/MAPA (2010).

em uma parcela significativa das amostras de morcegos ($n = 20$) não havia discriminação das espécies (hematófagas e não hematófagas), o que ocorreu consistentemente, após 1997. Alternativamente, foi realizada uma representação espacial das notificações, estratificadas pela tipologia (morcegos genericamente e morcegos hematófagos), em um mapa temático, produzido no programa de computador ArcGIS versão 10.0.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

Os resultados baseados nas metodologias definidas para este trabalho estão descritos nos itens a seguir.

4.1 ANÁLISE DESCRITIVA

Durante o período de 1981 a 2012, foram examinadas 16.190 amostras (tabela 1), principalmente de bovinos, equídeos e quirópteros, e menos frequentemente de outras espécies de mamíferos. Os **bovinos** contribuíram com 45,84%, os **equídeos** (asininos, equinos e muares) com 8,44% e os **quirópteros** com 19,95% das 16.190 amostras. Outros animais foram agrupados da seguinte forma: **animais de produção não bovinos** (representaram 5,33% do total de amostras) que compreendem as amostras de bubalinos, caprinos, ovinos e suínos; **caninos** (16,83%) e **outros animais** (3,61%) que compreendem os gatos, os roedores e os animais silvestres.

A média de amostras examinadas anualmente foi de 505,90; com uma variação de 201 amostras em 1981 a 1.123 amostras em 1985.

Tabela 1 - Distribuição de amostras positivas e totais para a raiva no período de 1981 a 2012, no Centro de Diagnóstico Marcos Enrietti de Curitiba - São Paulo – 2013

(Continua)

Distribuição de amostras positivas e totais para a raiva no período de 1981 a 2012, segundo o ano e a espécie animal														
Ano	Espécie													
	Bovinos		Equídeos		Quirópteros		Caninos		APNB		Outros		Total	
	P	T	P	T	P	T	P	T	P	T	P	T	P	T
1981	12	37	7	18	0	22	5	102	0	3	0	19	24	201
1982	60	120	18	42	1	34	1	202	3	25	0	45	83	468
1983	61	156	11	52	3	52	3	250	1	27	0	51	79	588
1984	127	329	31	79	5	32	4	298	13	49	0	54	180	841
1985	102	406	22	108	5	95	1	364	13	95	0	55	143	1123
1986	53	233	15	70	1	38	1	256	0	67	1	38	71	702
1987	123	357	10	61	2	40	0	191	4	69	0	35	139	753
1988	83	320	7	54	0	62	0	182	4	88	0	59	94	765
1989	50	263	6	50	1	98	27	232	1	45	0	31	85	719
1990	51	231	6	41	0	82	0	107	1	31	0	27	58	519
1991	75	210	12	61	4	70	0	75	2	25	0	20	93	461
1992	66	248	6	39	2	95	0	45	1	31	0	19	75	477
1993	126	355	19	68	7	95	0	42	0	12	0	11	152	583
1994	53	245	5	39	0	69	0	83	1	22	0	19	59	477
1995	29	173	2	23	0	28	0	62	0	9	0	17	31	312
1996	44	206	4	33	4	96	0	46	1	11	0	16	53	408
1997	22	133	3	29	5	124	0	28	0	9	0	9	30	332
1998	10	92	0	18	1	235	0	39	0	5	0	15	11	404
1999	2	83	1	15	1	138	0	17	0	6	0	7	4	266
2000	15	113	2	19	3	123	0	10	0	4	0	3	20	272
2001	19	90	0	17	2	112	0	12	0	6	0	2	21	239
2002	62	184	2	21	3	109	0	10	4	14	0	5	71	343
2003	59	219	6	38	5	148	0	5	0	24	0	2	70	436

(Conclusão)

Distribuição de amostras positivas e totais para a raiva no período de 1981 a 2012, segundo o ano e a espécie animal

Ano	Espécie													
	Bovinos		Equídeos		Quirópteros		Caninos		APNB		Outros		Total	
	P	T	P	T	P	T	P	T	P	T	P	T	P	T
2004	64	224	5	24	2	96	0	15	1	13	0	3	72	375
2005	56	193	4	24	6	166	0	9	1	20	0	1	67	413
2006	164	345	9	52	10	265	0	9	2	20	0	5	185	696
2007	192	460	21	59	11	262	0	12	2	21	0	6	226	820
2008	88	266	17	43	10	146	0	14	3	26	0	4	118	499
2009	121	317	19	56	6	102	0	2	4	31	0	3	150	511
2010	70	263	7	40	5	57	0	3	1	22	0	1	83	386
2011	97	263	1	37	6	59	0	2	1	11	0	1	105	373
2012	105	287	8	37	1	80	0	1	0	22	0	1	114	428
Total	2261	7421	286	1367	112	3230	42	2725	64	863	1	584	2766	16190

A distribuição dos casos de raiva variou bastante ao longo do período estudado (**Gráfico 1**) e de acordo com a espécie estudada (**Gráfico 2**).

Gráfico 1 - Distribuição dos casos de Raiva no Estado do Paraná no período de 1981 a 2012, Centro de Diagnóstico Marcos Enrietti - São Paulo – 2013.

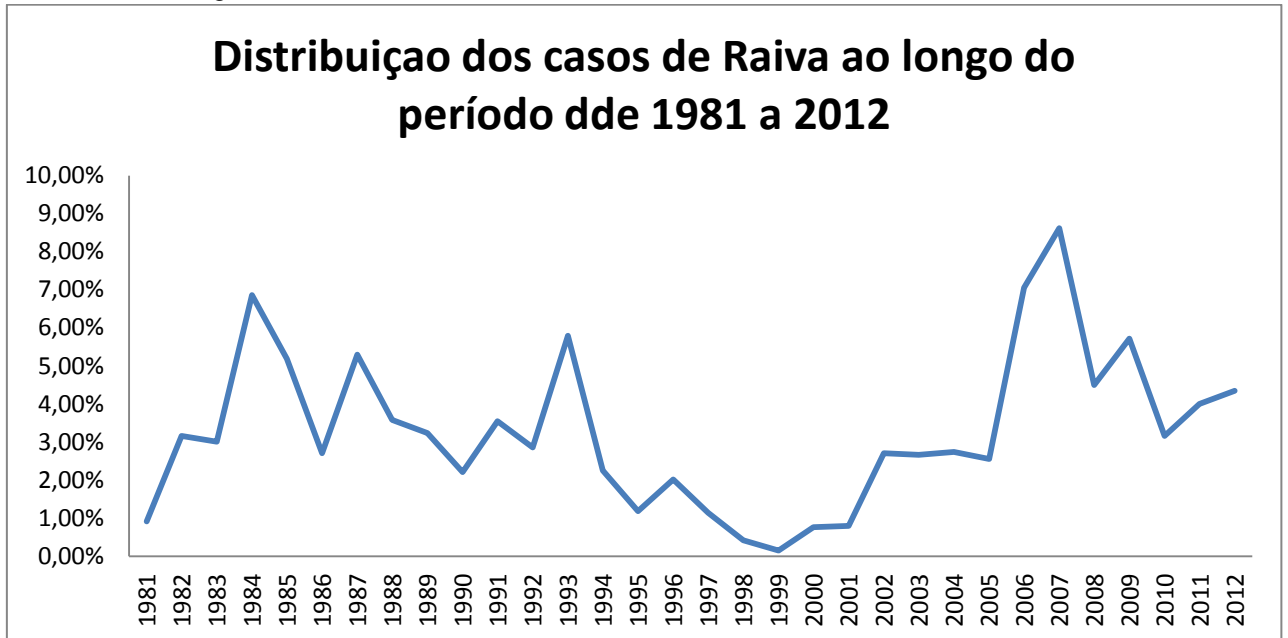
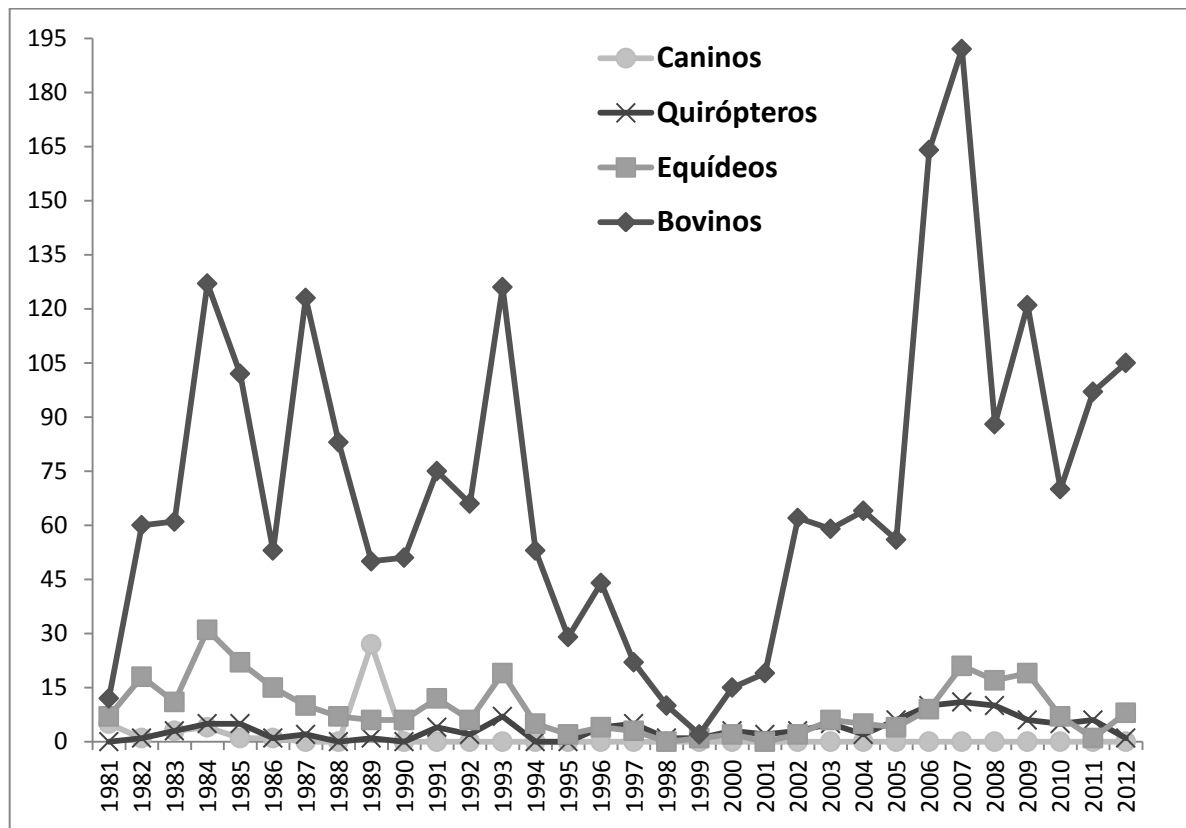
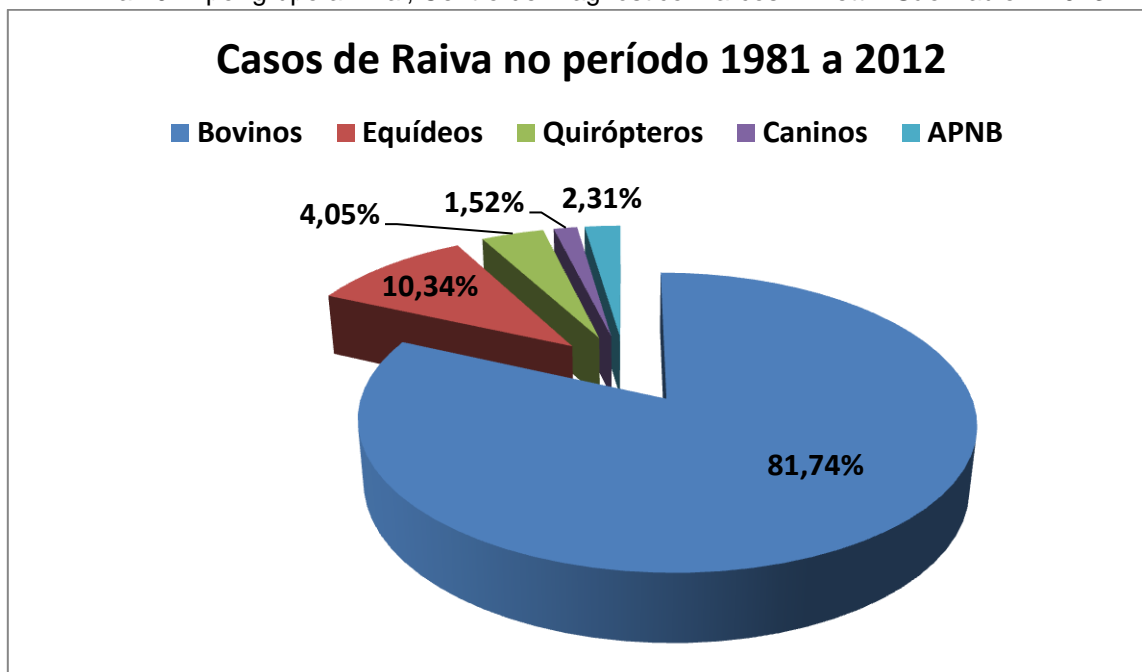


Gráfico 2 - Distribuição de amostras positivas para a Raiva no Estado do Paraná no período de 1981 a 2012 por grupo animal, Centro de Diagnóstico Marcos Enrietti - São Paulo – 2013



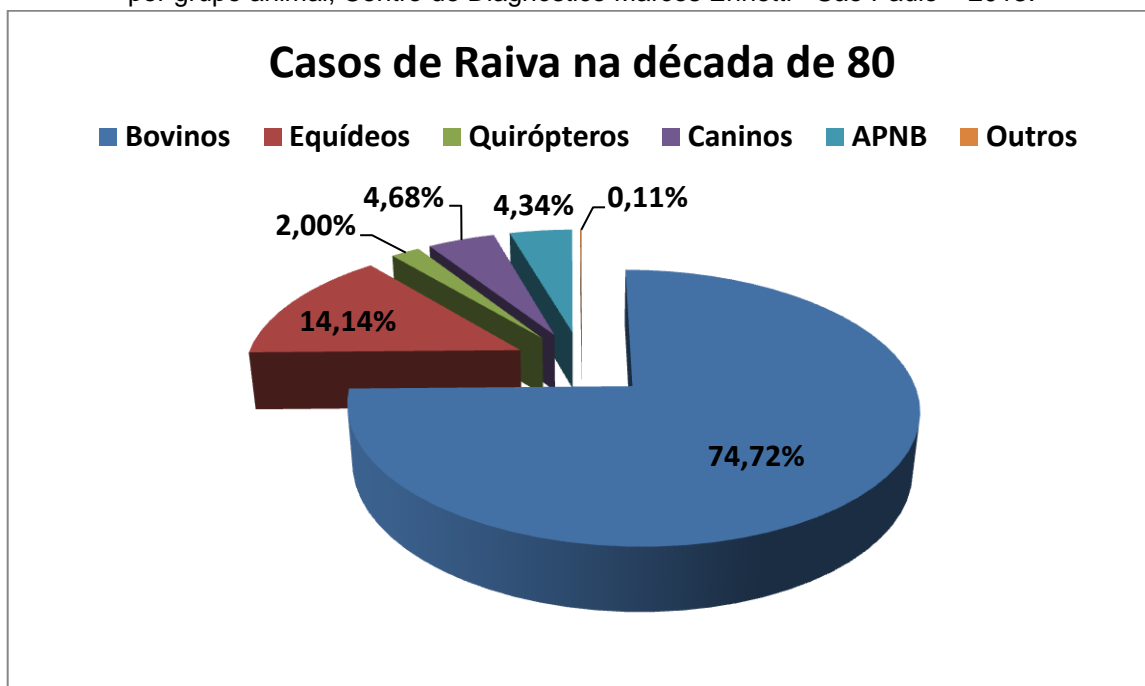
Do total das 2.766 amostras positivas, 2.261 (81,74%) foram de bovinos, 286 (10,34%) de equídeos, 112 (4,05%) de morcegos, 64 (2,31%) em animais de produção não bovinos, 42 (1,52%) em caninos e apenas uma amostra positiva em outros animais (0,04%), como pode ser observado no **gráfico 3**.

Gráfico 3 - Percentual de amostras positivas para a Raiva no Estado do Paraná no período de 1981 a 2012 por grupo animal, Centro de Diagnóstico Marcos Enrietti - São Paulo – 2013.



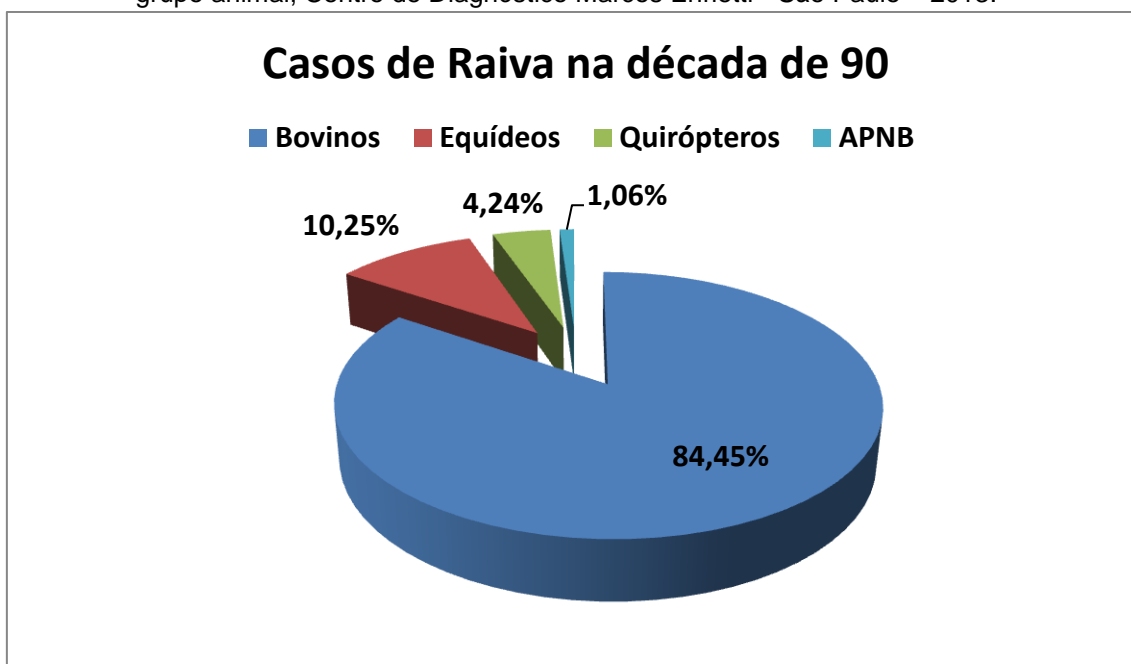
Os casos de raiva foram agrupados de acordo com as décadas de ocorrência. Na década de 80, os bovinos representaram 74,72% (671/898) das amostras diagnosticadas com raiva; os equídeos, 14,14% (127/898); os quirópteros, 2% (18/898); os animais de produção não bovinos (APNB), 4,34% (39/898) e outros animais 0,11%, que foi o caso de um primata não humano em 1986 em Curitiba (**Gráfico 4**).

Gráfico 4 - Percentual de amostras positivas para a Raiva no Estado do Paraná na década de 80 por grupo animal, Centro de Diagnóstico Marcos Enrietti - São Paulo – 2013.



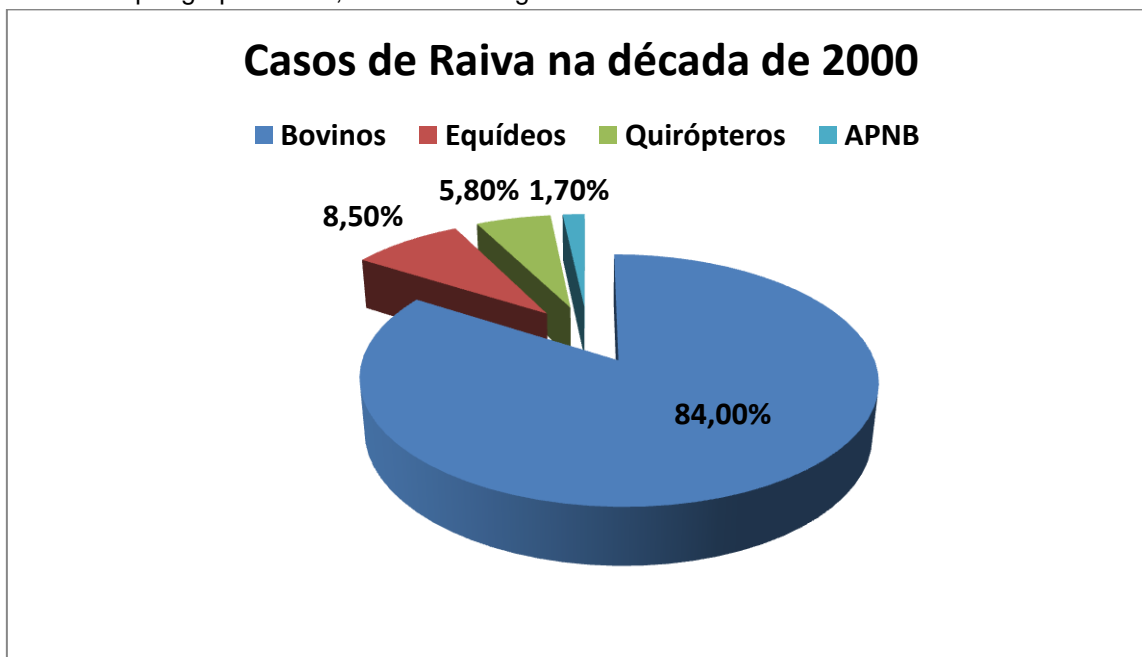
Na década de 90, os bovinos representaram 84,45% (478/566) das amostras diagnosticadas com raiva; os equídeos, 10,75% (58/566); os quirópteros, 4,24% (24/566) e os animais de produção não bovinos (APNB), 1,06% (6/566) (**Gráfico 5**).

Gráfico 5 - Percentual de amostras positivas para a Raiva no Estado do Paraná na década de 90 por grupo animal, Centro de Diagnóstico Marcos Enrietti - São Paulo – 2013.



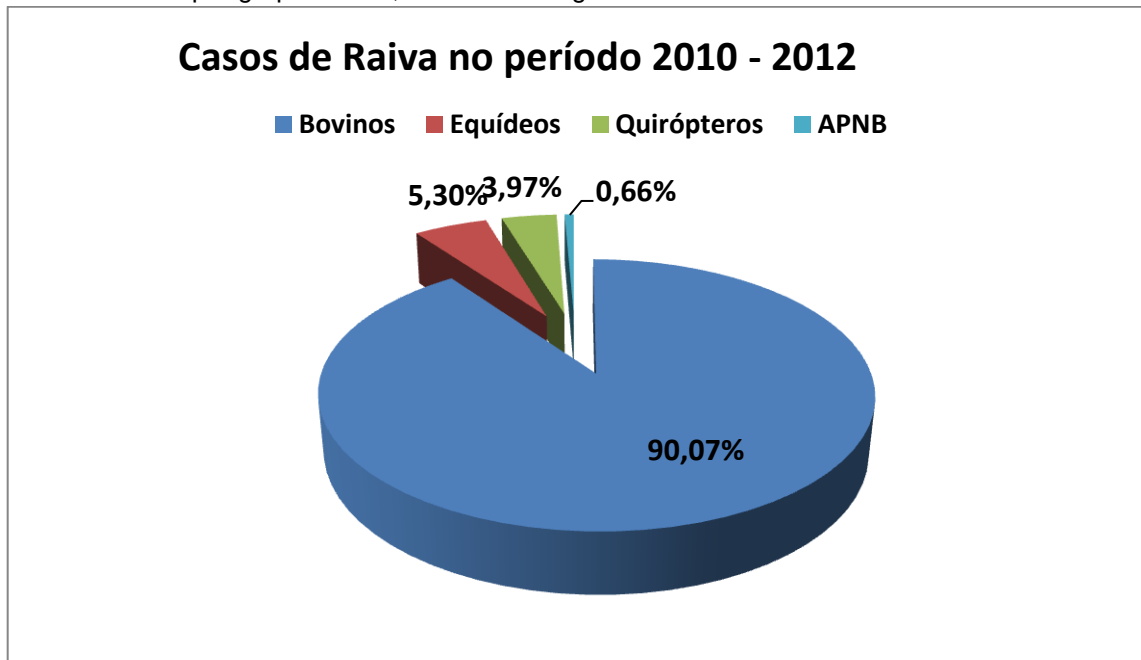
Na década de 2000, os bovinos representaram 84% (840/1.000) das amostras diagnosticadas com raiva; os equídeos, 8,5% (85/1.000); os quirópteros, 5,8% (58/1.000) e os animais de produção não bovinos (APNB), 1,7% (17/1.000) (**Gráfico 6**).

Gráfico 6 - Percentual de amostras positivas para a Raiva no Estado do Paraná na década de 2000 por grupo animal, Centro de Diagnóstico Marcos Enrietti - São Paulo – 2013.



No período de 2010 a 2012, os bovinos representaram 90% (272/302) das amostras diagnosticadas com raiva; os equídeos, 5,3% (16/302); os quirópteros, 3,97% (12/302) e os animais de produção não bovinos (APNB), 0,66% (2/302) (**Gráfico 7**).

Gráfico 7 - Percentual de amostras positivas para a Raiva no Estado do Paraná no período de 2010 a 2012 por grupo animal, Centro de Diagnóstico Marcos Enrietti - São Paulo – 2013.



Entretanto, se for considerar a porcentagem de positividade relativa para cada uma das categorias (espécies) separadamente, verifica-se que para os bovinos porcentagem de positividade relativa foi de 30,47% (2.261/7.421) (**Gráfico 8**), através do **gráfico 9** é possível observar a distribuição dos casos de raiva dentro do universo amostral dos bovinos ao longo do período estudado.

Gráfico 8 – Positividade relativa para a Raiva em bovinos no Estado do Paraná no período de 1981 a 2012, Centro de Diagnóstico Marcos Enrietti - São Paulo – 2013.

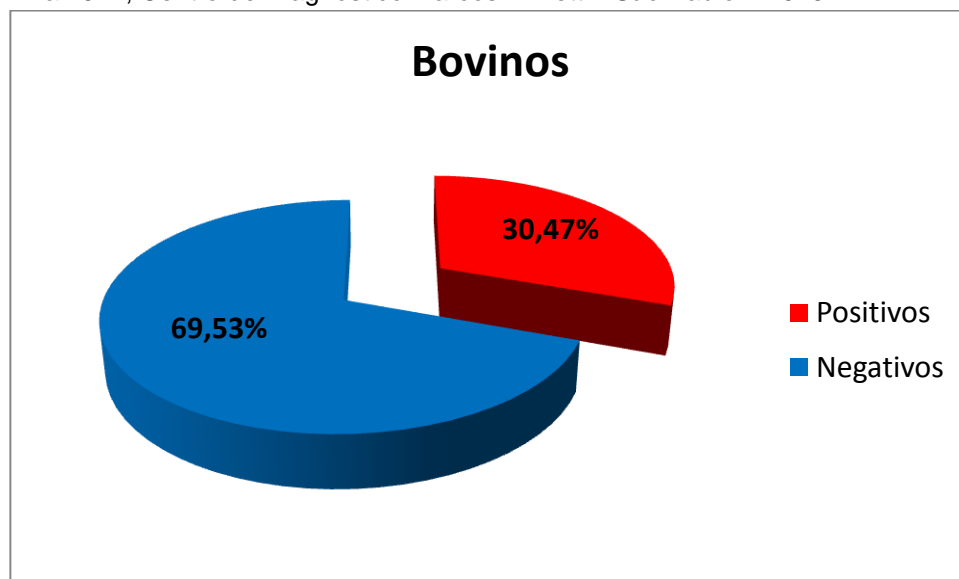
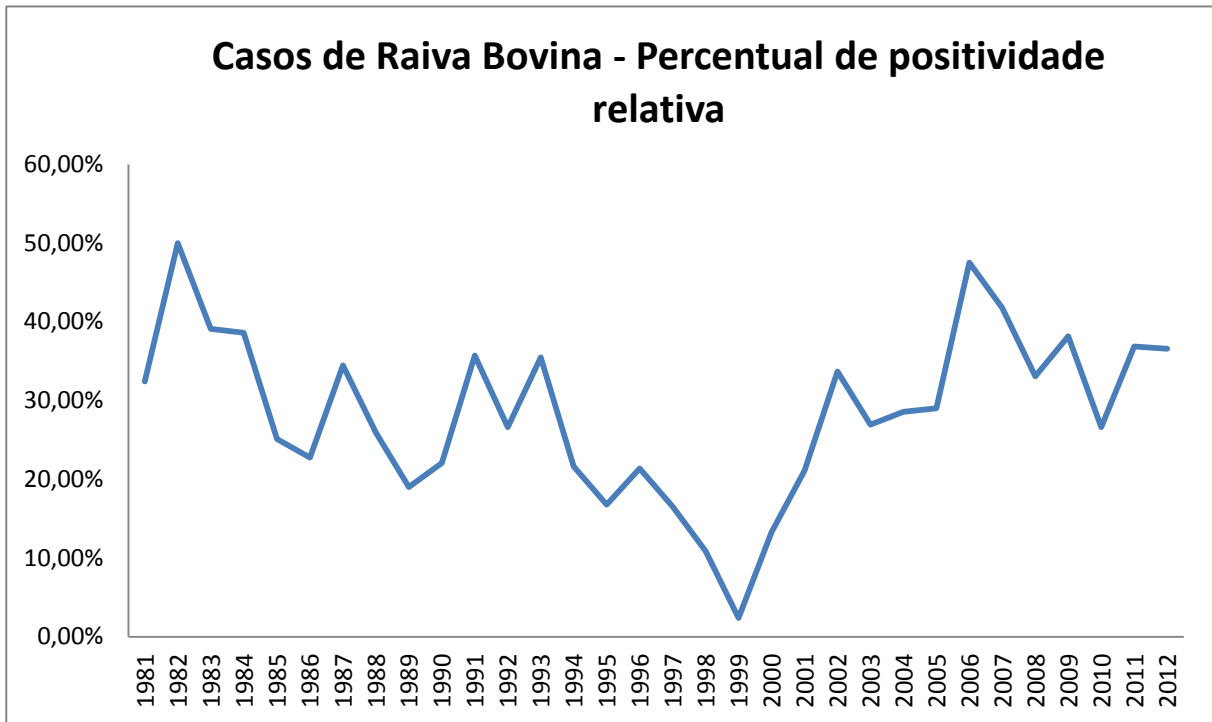


Gráfico 9 – Distribuição da Positividade relativa para a Raiva em bovinos no Estado do Paraná ao longo do período de 1981 a 2012, Centro de Diagnóstico Marcos Enrietti - São Paulo – 2013.

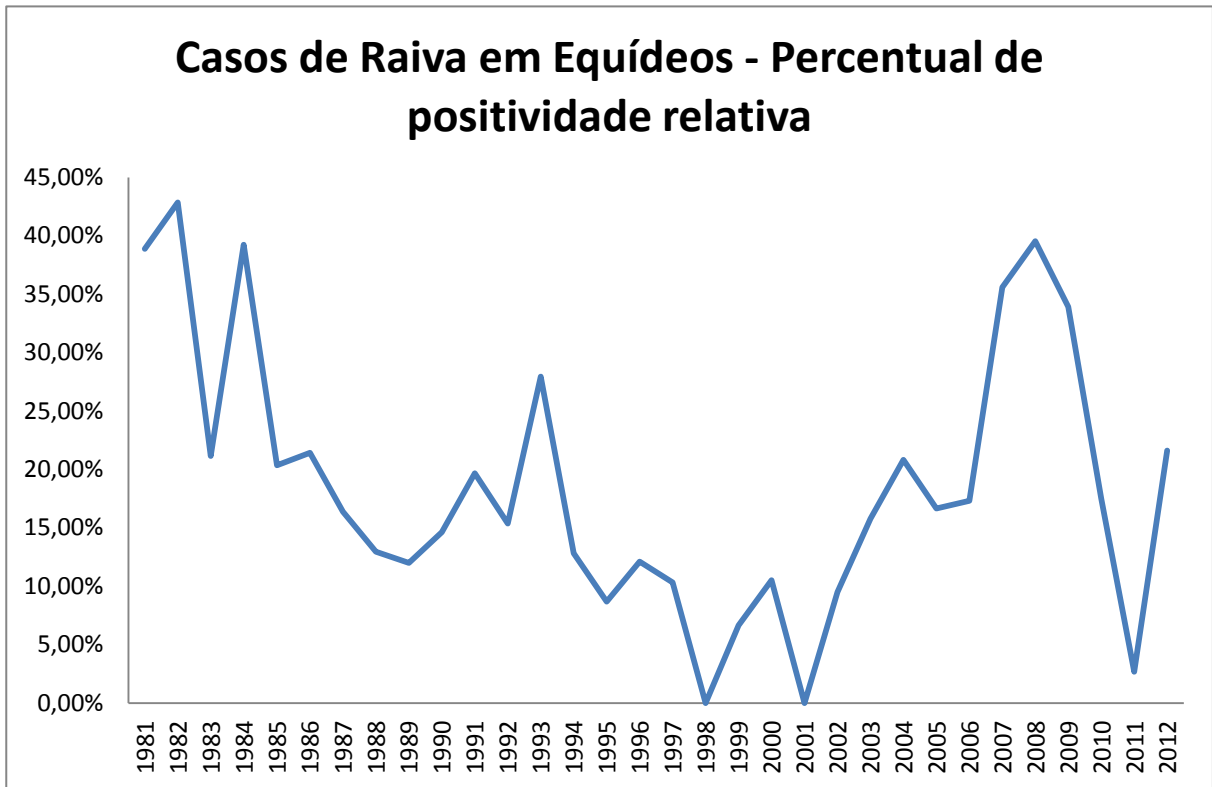


Os equídeos tiveram 20,92% (286/1.367) de positividade relativa total (**Gráfico 10**) e através do **gráfico 11** é possível observar a distribuição dos casos de raiva dentro do universo amostral dos equídeos ao longo do período estudado.

Gráfico 10 – Positividade relativa para a Raiva em equídeos no Estado do Paraná no período de 1981 a 2012, Centro de Diagnóstico Marcos Enrietti - São Paulo – 2013.



Gráfico 11 – Distribuição da Positividade relativa para a Raiva em bovinos no Estado do Paraná ao longo do período de 1981 a 2012, Centro de Diagnóstico Marcos Enrietti - São Paulo – 2013

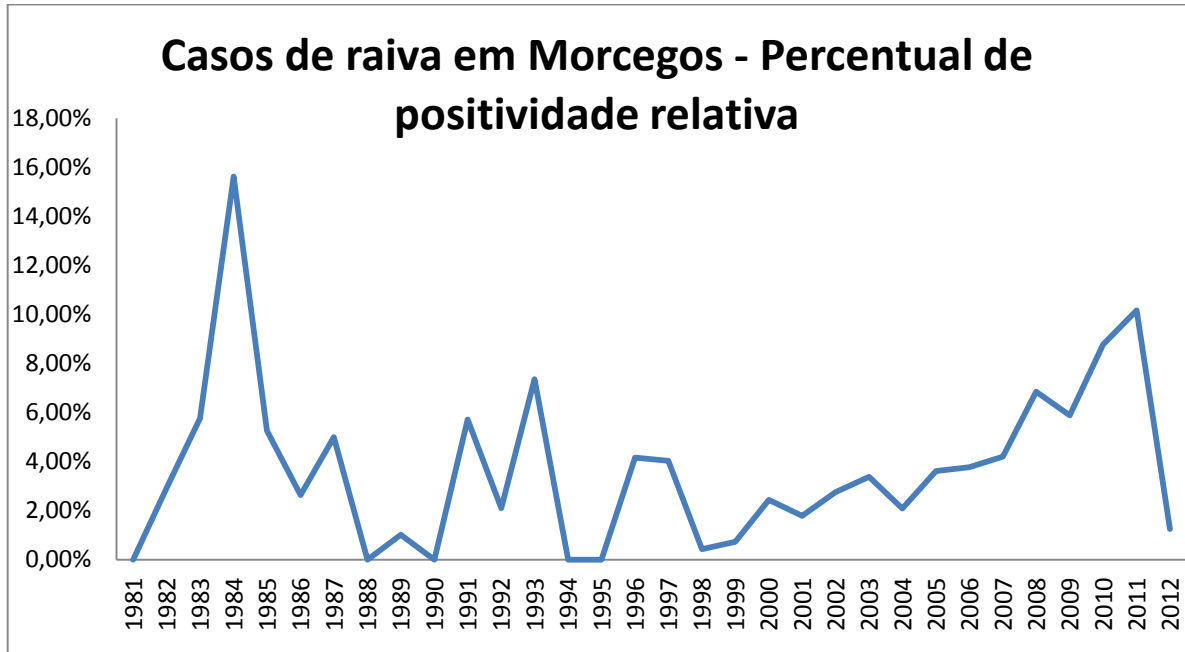


Para os morcegos 3,47% (112 /3230) de positividade relativa total (**Gráfico 12**), distribuídos ao longo do período estudado (**Gráfico 13**).

Gráfico 12 – Positividade relativa para a Raiva em morcegos no Estado do Paraná no período de 1981 a 2012, Centro de Diagnóstico Marcos Enrietti - São Paulo – 2013.



Gráfico 13 – Distribuição da Positividade relativa para a Raiva em morcegos no Estado do Paraná ao longo do período de 1981 a 2012, Centro de Diagnóstico Marcos Enrietti - São Paulo – 2013



Os caninos com 1,54% (42/2.725) de positividade relativa total (**Gráfico 14**), distribuídos ao longo do período estudado (**Gráfico 15**).

Gráfico 14 – Positividade relativa para a Raiva em caninos no Estado do Paraná no período de 1981 a 2012, Centro de Diagnóstico Marcos Enrietti - São Paulo – 2013.

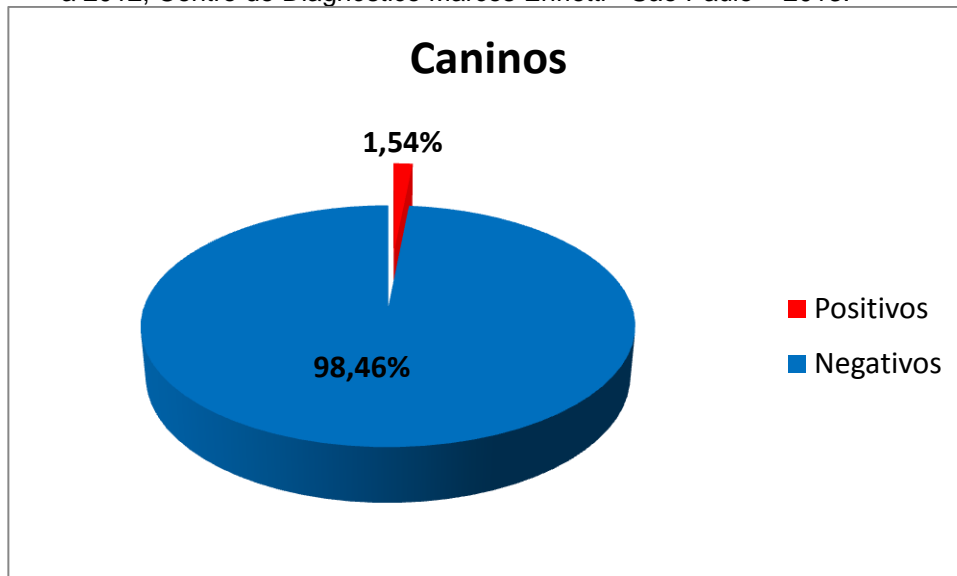
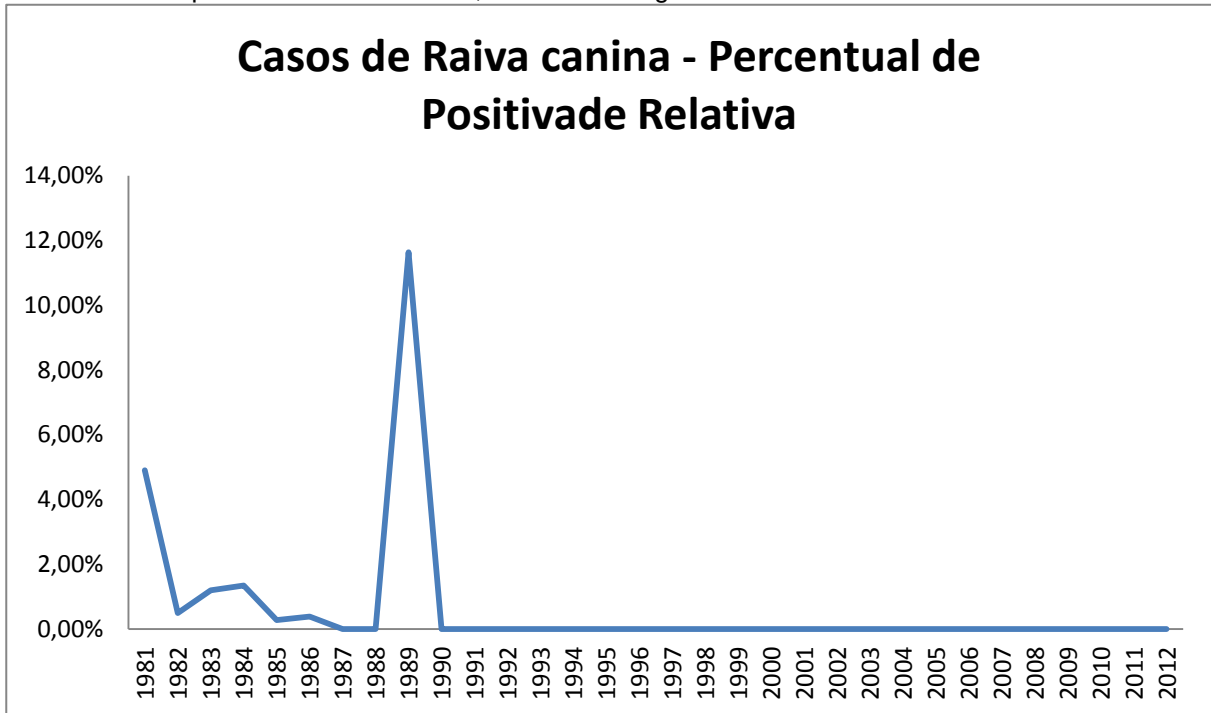


Gráfico 15 – Distribuição da Positividade relativa para a Raiva canina no Estado do Paraná ao longo do período de 1981 a 2012, Centro de Diagnóstico Marcos Enrietti - São Paulo – 2013



E os animais de produção não bovinos com 7,42% (64/863) de positividade relativa absoluta (**Gráfico 16**), distribuídos ao longo do período estudado (**Gráfico 17**).

Gráfico 16 – Positividade relativa para a Raiva em animais de produção não bovinos no Estado do Paraná no período de 1981 a 2012, Centro de Diagnóstico Marcos Enrietti - São Paulo – 2013

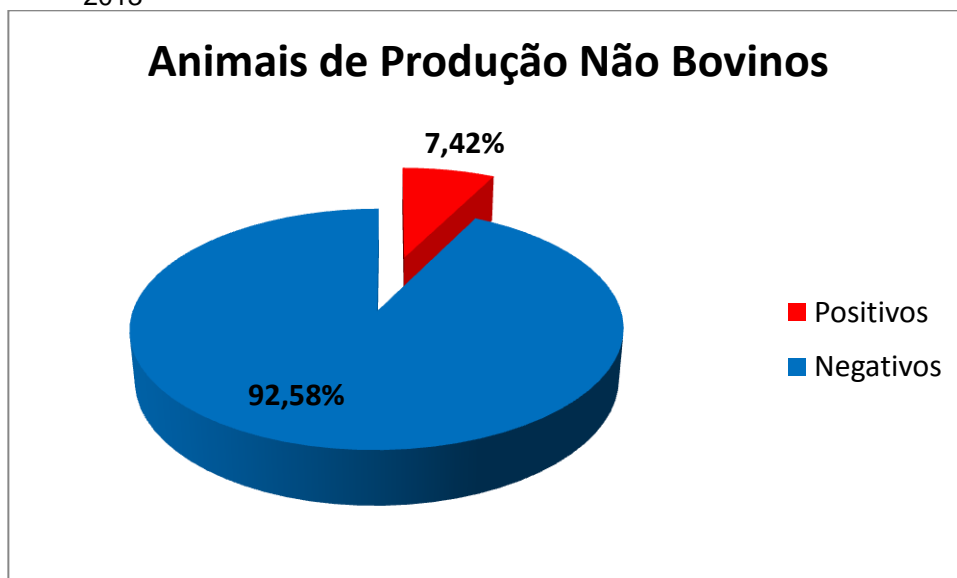
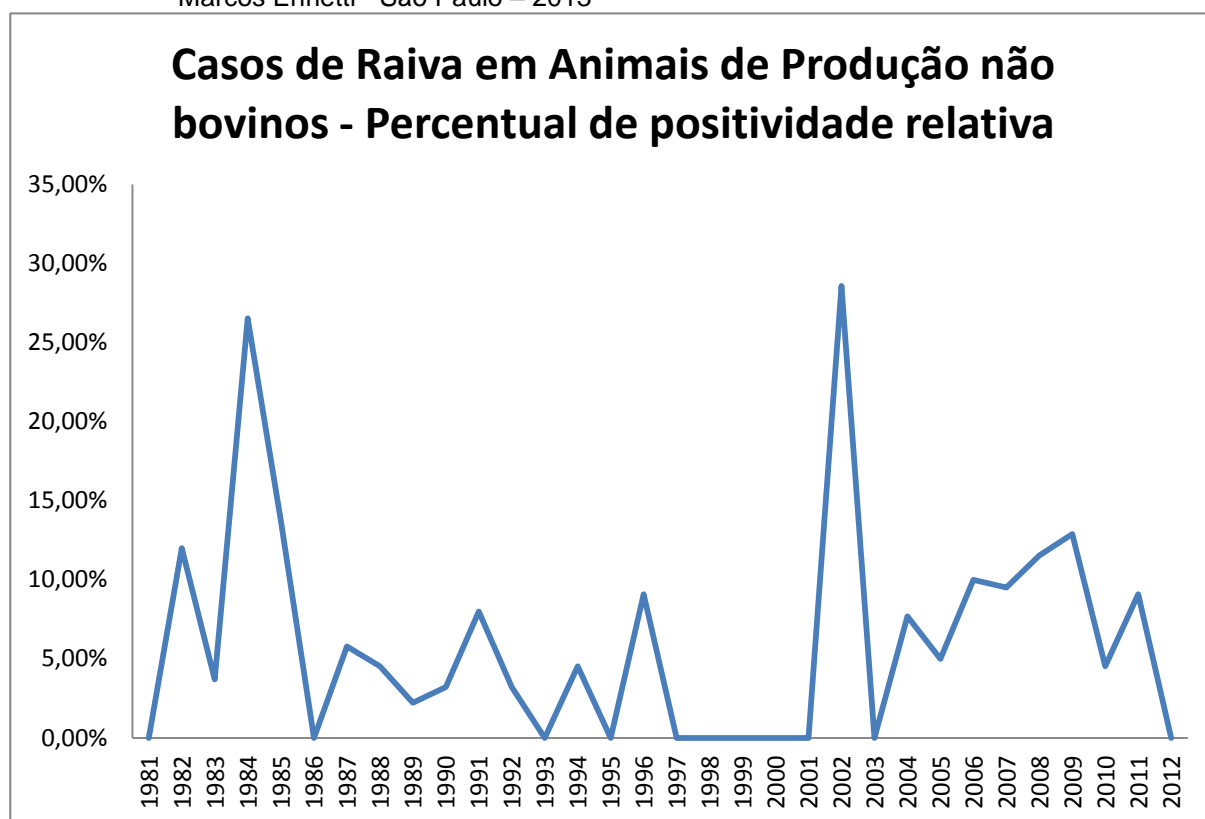


Gráfico 17 – Distribuição da Positividade relativa para a Raiva em animais de produção não bovinos no Estado do Paraná ao longo do período de 1981 a 2012, Centro de Diagnóstico Marcos Enrietti - São Paulo – 2013



4.2 DECOMPOSIÇÃO DA SÉRIE HISTÓRICA DAS NOTIFICAÇÕES DE RAIVA

Foram utilizados os dados referentes às notificações de raiva em bovinos e equídeos (equinos, asininos e muares), uma vez que bovinos e equídeos contribuíram com 45,84% e 8,44% das 16.190 amostras e 81,74% e 10,34% dos 2.766 resultados positivos, respectivamente.

As notificações de raiva em morcegos representaram 19,95% das amostras, porém somente 4,05% dos resultados positivos. Até 1997, em uma parcela significativa das amostras de morcegos não havia discriminação das espécies (hematófagas e não hematófagas), o que ocorreu consistentemente, após 1996. Apesar disso, não foi possível a realização da decomposição da série histórica da notificação de casos de raiva em morcegos, devido a um número reduzido de amostras positivas ($n = 112$) em toda a série histórica.

Decidiu-se eliminar as demais espécies da análise, por duas razões: (a) o fato das notificações de raiva nas demais espécies ser esporádica e (b) bovinos,

equídeos e morcegos serem as principais espécies consideradas nos sistemas de vigilância da raiva, no âmbito dos serviços de defesa sanitária animal.

4.2.1 Bovinos

Foram gerados gráficos da análise sazonal (**Figura 1**), tendência (**Figura 2**) e dos componentes da série histórica (**Figura 3**) das notificações de raiva de bovinos no Estado do Paraná entre julho de 1981 e dezembro de 2012.

Figura 1 - Análise sazonal da série histórica das notificações de raiva em bovinos no Estado do Paraná entre julho de 1981 e dezembro de 2012

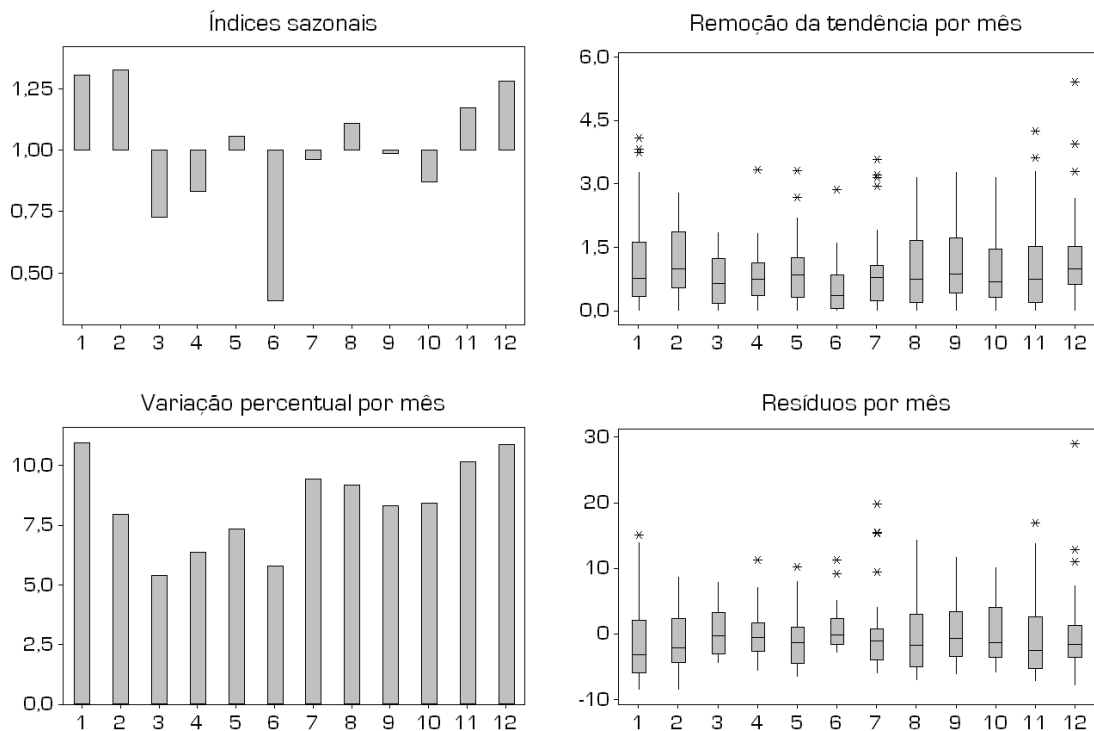
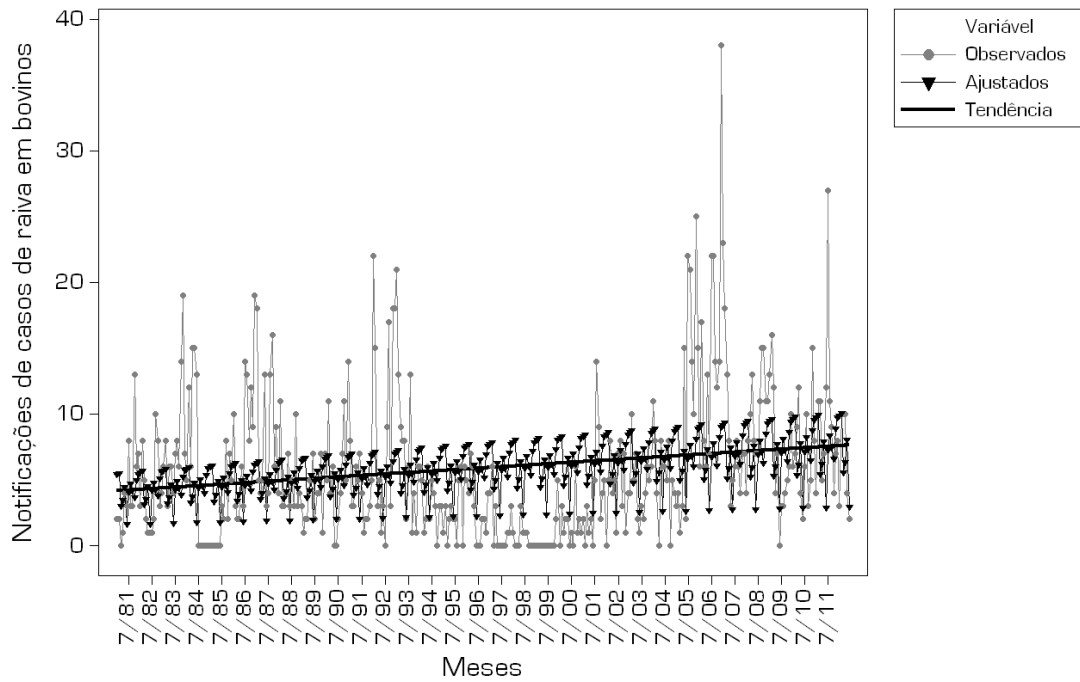
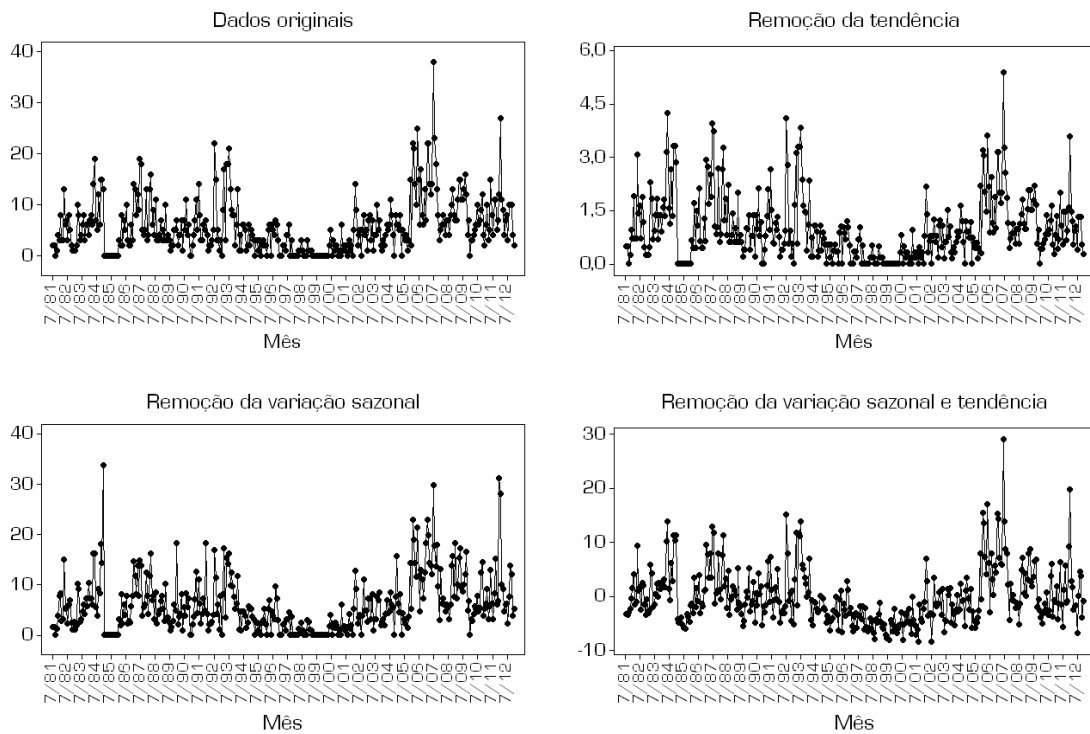


Figura 2 - Total observado, total ajustado pela remoção da variação sazonal e tendência das notificações de raiva em bovinos no Estado do Paraná entre julho de 1981 e dezembro de 2012



A equação da reta de tendência é dada por: $y(t) = 4,147 + 0,00924(t)$. Dado que o coeficiente angular é positivo, pode-se dizer que há uma tendência de aumento das notificações ao longo da série histórica.

Figura 3 - Análise dos componentes da série histórica das notificações de raiva em bovinos no Estado do Paraná entre julho de 1981 e dezembro de 2012



Não foram observadas variação sazonal e cíclica na série histórica de notificações de raiva em bovinos durante o período de estudo.

4.2.2 Equídeos

Foram gerados gráficos da análise sazonal (**Figura 4**), tendência (**Figura 5**) e dos componentes da série histórica (**Figura 6**) das notificações de raiva de equídeos no Estado do Paraná entre julho de 1981 e dezembro de 2012.

Figura 4 - Análise sazonal da série histórica das notificações de raiva em equídeos no Estado do Paraná entre julho de 1981 e dezembro de 2012

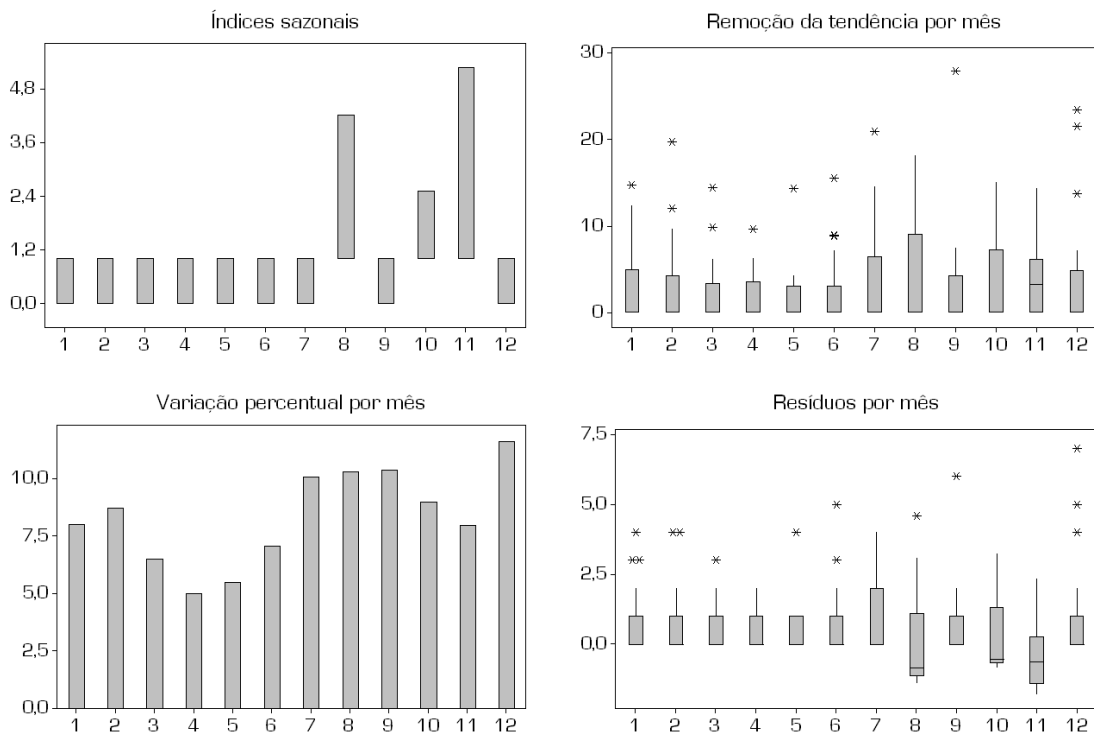
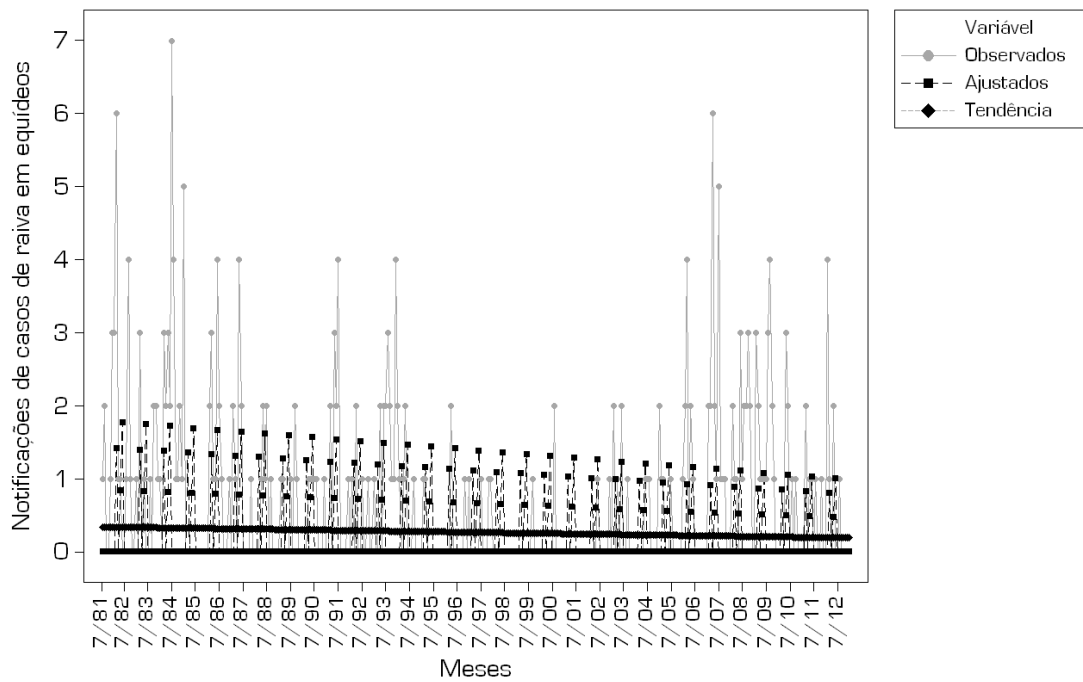
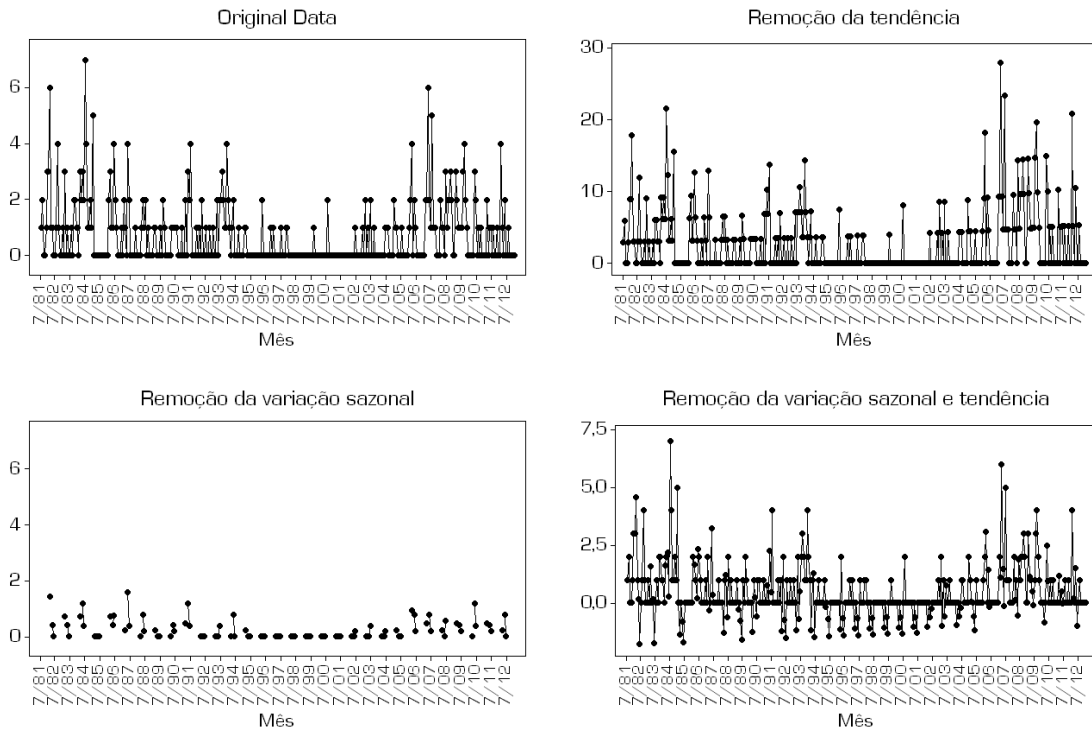


Figura 5 - Total observado, total ajustado pela remoção da variação sazonal e tendência das notificações de raiva em equídeos no Estado do Paraná entre julho de 1981 e dezembro de 2012



A equação da reta de tendência é dada por: $y(t) = 0,3402 - 0,000404 (t)$. Dado que o coeficiente angular é negativo, pode-se dizer que há uma tendência de diminuição das notificações ao longo da série histórica.

Figura 6 - Análise dos componentes da série histórica das notificações de raiva em equídeos no Estado do Paraná entre julho de 1981 e dezembro de 2012.



Não foram observadas variação sazonal e cíclica na série histórica de notificações de raiva em equídeos durante o período de estudo.

4.3 ANÁLISE ESPAÇO-TEMPORAL

A fim de se estabelecer os nexos espaço-temporais entre os casos de raiva no Estado do Paraná no período de 1981 a 2012 e entender a dinâmica dessa doença entre as espécies economicamente importantes, procedeu-se a análise espaço temporal dos bovinos, equídeos e morcegos.

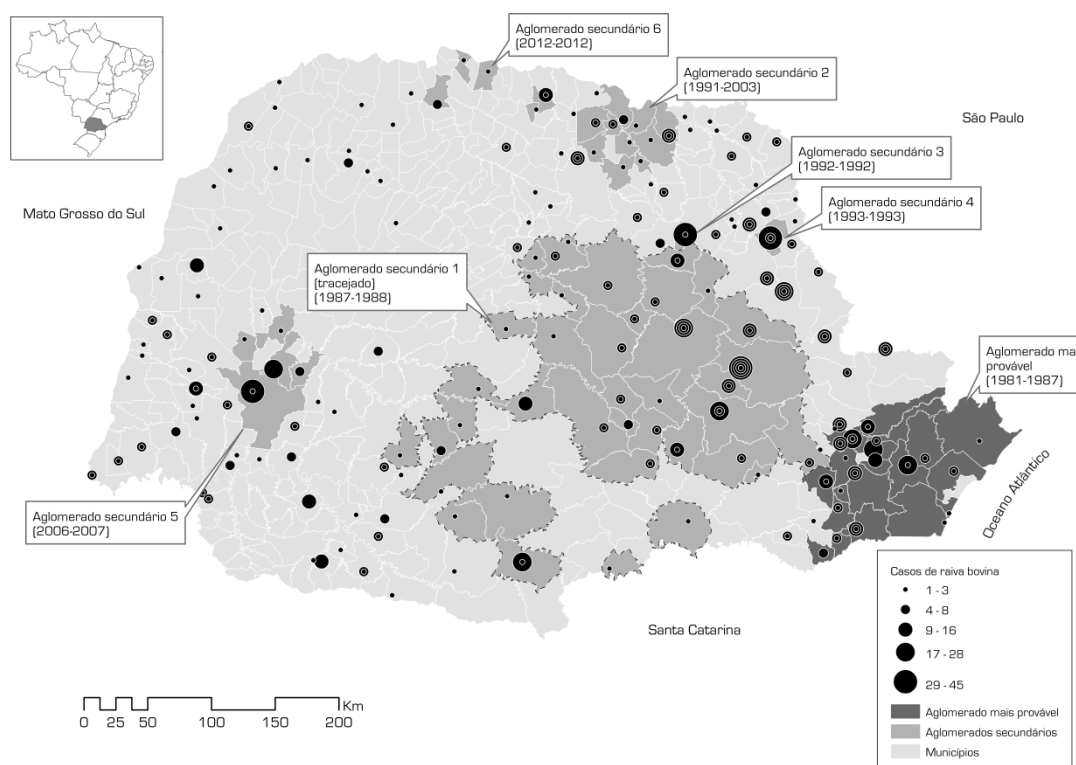
4.3.1 Bovinos

Foi detectado um aglomerado espaço-temporal mais provável de notificações de raiva em bovinos, envolvendo 20 municípios da região litorânea e metropolitana de Curitiba entre 1981 e 1987 ($p < 0.000000000000000001$) (**Figura 7**).

Além do cluster mais provável, foram detectados seis aglomerados secundários (**Figura 7**):

1. Região central do Estado, envolvendo 39 municípios, entre 1987 e 1988 ($p = 0,000000021$);
2. Região norte do Estado, na divisa com o Estado de São Paulo, envolvendo 10 municípios, entre 1991 e 2003 ($p = 0,0000012$);
3. Município de Figueira, na região central do Estado, em 1992 ($p < 0,000000000000000001$);
4. Município de Wenceslau Braz, na região leste do Estado, em 1993 ($p < 0,000000000000000001$);
5. Região oeste do Estado, envolvendo cinco municípios, entre 2006 e 2007 ($p < 0,000000000000000001$);
6. Região norte do Estado, envolvendo 5 municípios, em 2012 ($p = 0,00019$).

Figura 7 - Mapa dos aglomerados espaço-temporais de notificações de raiva em bovinos detectados no Estado do Paraná entre 1981 e 2012



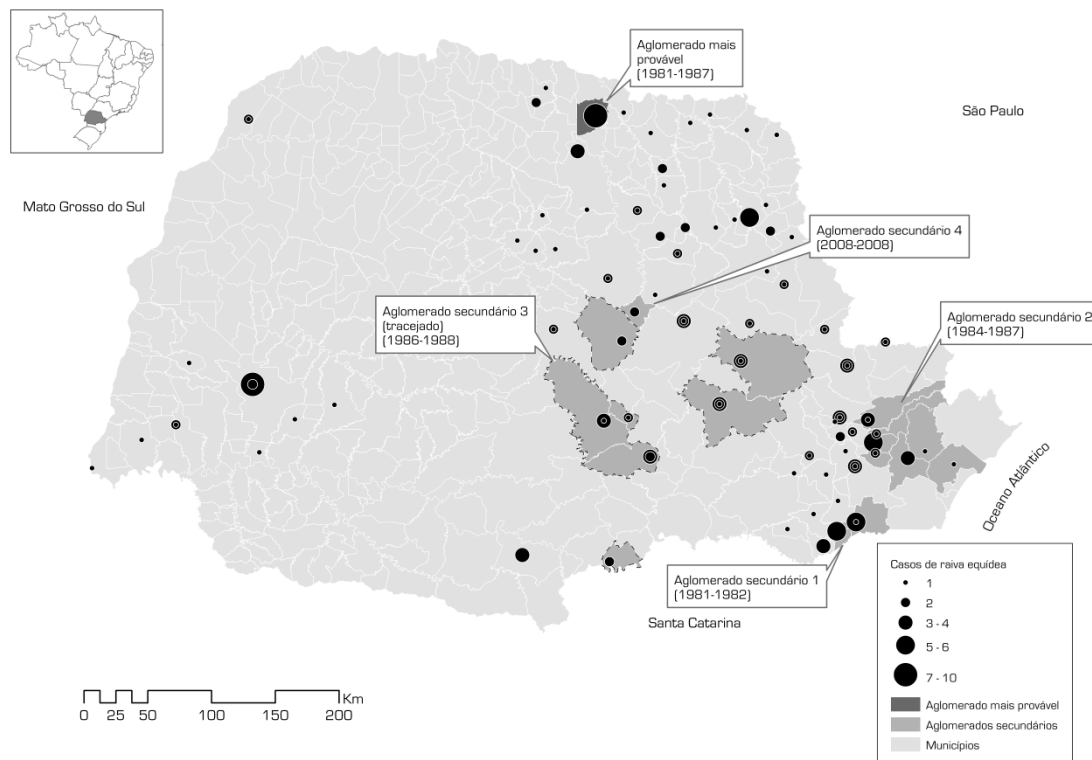
4.3.2 Equídeos

Foi detectado um aglomerado espaço-temporal mais provável de notificações de raiva em equídeos no município de Sertanópolis (região norte do Estado do Paraná) no ano de 1984 ($p = 0,000004$) (**Figura 8**).

Além do cluster mais provável, foram detectados quatro aglomerados secundários (**Figura 8**):

1. Região sudeste do Estado, nos municípios de Tijucas do Sul e Agudos do Sul, entre 1981 e 1982 ($p = 0,046$);
2. Região litorânea do Estado, envolvendo sete municípios, entre 1984 e 1987 ($p = 0,00086$);
3. Região central do Estado, envolvendo sete municípios, entre 1986 e 1988 ($p = 0,973$);
4. Município de Imbaú, na região central do Estado, em 2008 ($p = 0,984$).

Figura 8 - Mapa dos aglomerados espaço-temporais de notificações de raiva em equídeos detectados no Estado do Paraná entre 1981 e 2012



4.3.3 Morcegos

Até 1997, em uma parcela significativa das amostras de morcegos não havia discriminação das espécies (hematófagas e não hematófagas), o que ocorreu consistentemente de 1998 em diante. Por isso as análises das amostras de morcegos foram divididas em: morcegos sem denominação de espécie, hematófagos e não hematófagos, no período de 1982 a 1997 (**Figura 9**) e morcegos hematófagos no período de 1982 a 2012 (**Figura 10**).

Figura 9 - Distribuição das amostras positivas e negativas de morcegos sem denominação de espécie, entre 1982 e 1997, no Estado do Paraná

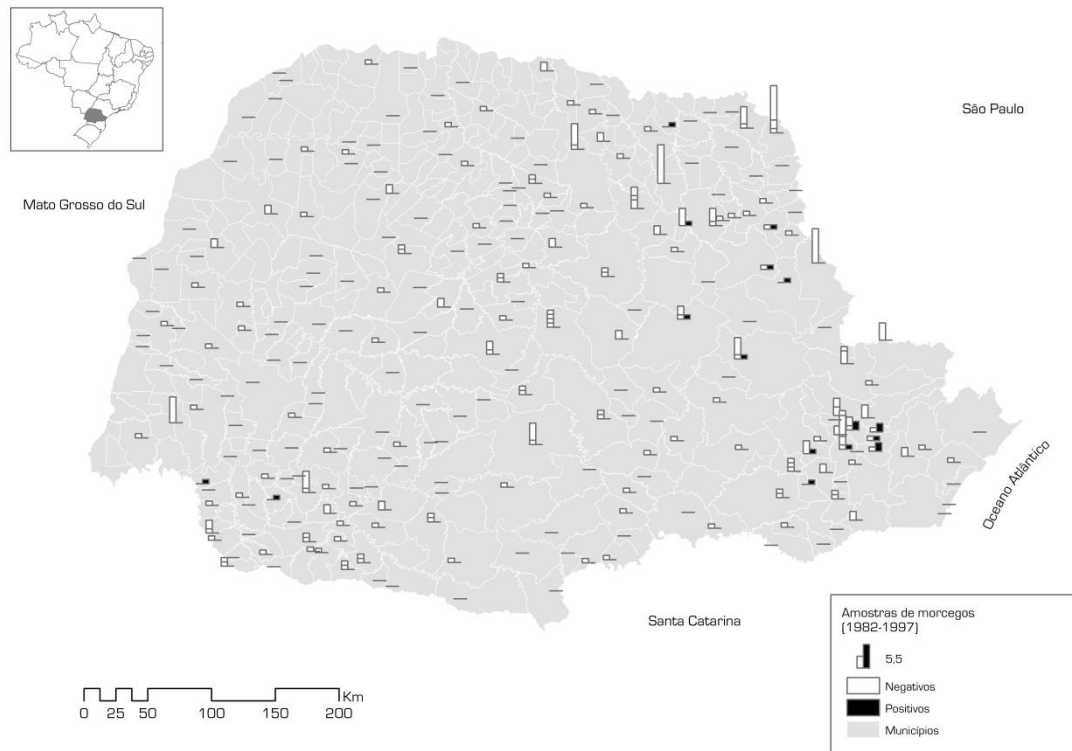
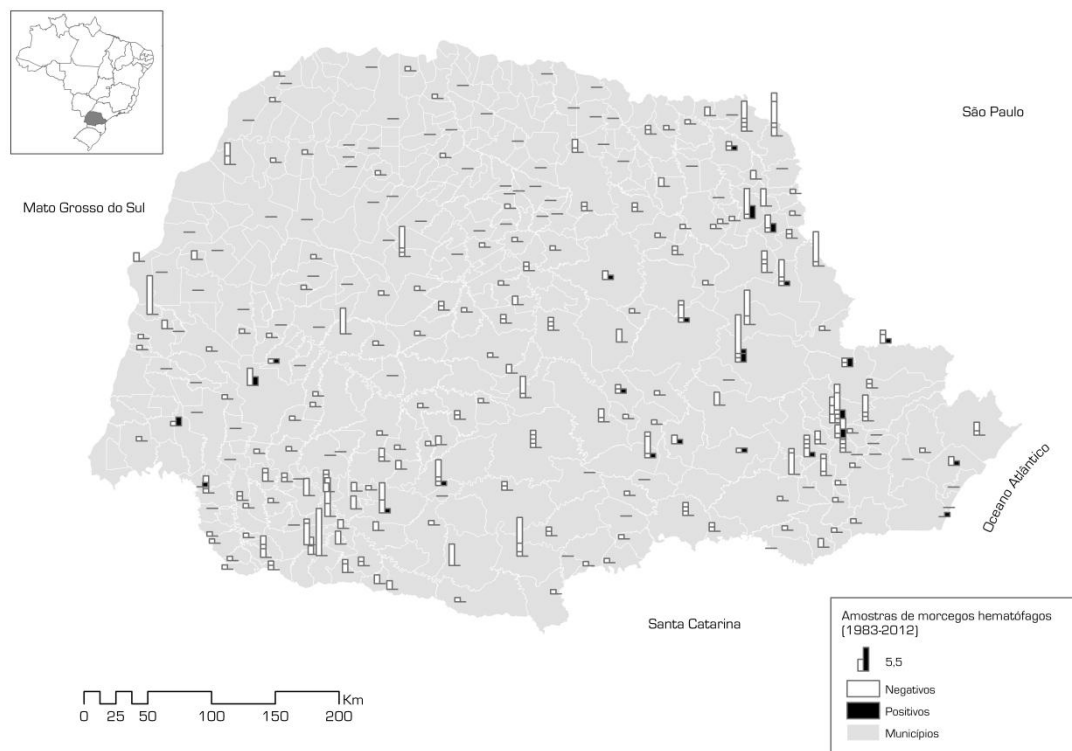


Figura 10 - Distribuição das amostras positivas e negativas de morcegos hematófagos (*Desmodus rotundus*), entre 1983 a 2012, no Estado do Paraná.



DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Durante o período de 1981 a 2012, foram examinadas 16.190 amostras, principalmente de bovinos, equídeos e quirópteros, e menos frequentemente de outras espécies de mamíferos. A maior porcentagem de amostras examinadas correspondeu aos bovinos com 45,84%, seguidos dos morcegos com 19,95%, dos caninos com 16,83%, dos equídeos (asininos, equinos e muares) com 8,44%, animais de produção não bovinos (bubalinos, caprinos, ovinos e suínos) com 5,33% e outros animais (gatos, roedores e animais silvestres) com 3,61% das 16.190 amostras. Já no estudo de Queiroz e colaboradores (2009) na região de Araçatuba (região noroeste do Estado de São Paulo), a maior porcentagem de amostras examinadas correspondeu aos caninos, com 43% (4.540/10.579) seguidos dos quirópteros, com 38% (4.035/10.579) e dos felinos, com 11% (1.158/10.579), o que demonstra que o perfil das amostras recebidas pelo Centro de Diagnóstico Marcos Enrietti é mais rural.

Para entender o perfil das amostras do banco de dados do CDME, é necessário saber que o Estado do Paraná conta com dois laboratórios para diagnóstico da raiva:

- LACEN - Laboratório Central do Estado ligado a Secretaria da Saúde, onde são processadas amostras principalmente de cães, gatos e quirópteros encaminhados pelas unidades de Vigilância em Saúde e por terceiros,

- CDME - Centro de Diagnóstico Marcos Enrietti ligado à Secretaria de Agricultura, que atende principalmente animais de produção e quirópteros encaminhados pela Defesa Sanitária Animal e também por terceiros.

5.1 ANÁLISE DESCRITIVA

A média de amostras examinadas anualmente foi de 486, com uma variação de 201 amostras em 1981 a 820 amostras em 2007. Em outras regiões, como a de Araçatuba no Estado de São Paulo, a média de amostras examinadas anualmente

foi de 705,3, com uma variação de 104 (em 1993) a 1.005 (em 2005) no estudo apresentado por Queiroz et al. (2009).

Quando se compara a composição do total das 2.766 amostras positivas do Estado do Paraná: 2.261 (81,74%) foram de bovinos, 286 (10,33%) de equídeos, 112 (4,05%) de morcegos, 64 (2,31%) em animais de produção não bovinos, 42 (1,52%) em caninos e apenas um em outros animais (0,04%); com a composição do total das amostras positivas no estudo da região de Araçatuba: 67% foram de cães, 16% de bovinos, 10% de morcegos, 4% de gatos e 3% de outros animais (equídeos, suínos, caprinos, ovinos, roedores, símios e outros animais silvestres) esse perfil rural determinado pela forma de encaminhamento das amostras dentro do Estado do Paraná fica mais evidente.

O índice de positividade reflete, de certa forma, a situação epidemiológica da doença no Estado do Paraná em todo o período estudado. A porcentagem de amostras positivas em relação ao total examinado foi de 17,08% (2.766/16.190). A porcentagem de amostras positivas em relação ao total examinado foi de 4,9% na região de Araçatuba no período de 1993 a 2007 (QUEIROZ et al., 2009, 2012).

Entretanto, se considerarmos esta porcentagem de positividade relativa para cada uma das categorias (espécies) separadamente, verifica-se que para os bovinos foi de 30,47% (2.261/7.421), equídeos 20,92% (286/1.367), morcegos 3,47% (112/3.230), caninos 1,54% (42/2.725) e animais de produção não bovinos 7,42% (64/863). Na região de Araçatuba no período de 1993 a 2007, os índices de positividade relativa foram: bovinos 13% (84/646), cães 7,6% (346/4.540), gatos 1,9% (22/1.158), morcegos 1,2% (50/4.035) e outros animais 8% (16/199) (QUEIROZ et al., 2009, 2012).

Considerando o perfil epidemiológico da doença apresentado no gráfico 1, é possível observar três períodos de aumento de casos de raiva, onde a distribuição percentual dos positivos que varia segundo o hospedeiro principal.

No período de 1981 a 1989 ainda há casos de raiva canina, sendo o ano de 1989 com maior número de casos. Ainda é possível observar que na década de 80 a raiva canina corresponde a 5% do total de positivos.

No período de 1990 a 1995 há o aumento de casos de raiva em bovinos e um aumento sutil nos casos de raiva em equídeos e em morcegos.

No período de 2005 a 2010 houve um aumento expressivo nos casos de raiva em bovinos, equídeos e morcegos. No primeiro período, de 1981 a 1989, é possível observar o ciclo urbano da doença com a presença da raiva canina e no segundo, de 1990 a 1995, e terceiro, de 2005 a 2010, períodos o ciclo silvestre, com presença da raiva em bovinos, equídeos e morcegos.

No ano de 1998, com a descoberta de um novo abrigo, houve um aumento considerável no número de amostras de morcegos não hematófagos, pois foram realizados exames em uma amostragem de 10% da população estimada de morcegos desse abrigo.

É possível observar que no ano de 1999 houve uma diminuição drástica do número de amostras enviadas, bem como no número de casos de raiva devido à diminuição da vigilância e subnotificação oriundos da falta de fiscais estaduais a campo.

Nos dados apresentados no **gráfico 1**, observa-se a ocorrência da raiva no Estado, principalmente nos animais de produção. Podemos também observar o nítido decréscimo dos casos em cães e gatos a partir da década de 80, quando foram iniciadas as campanhas de vacinação. No meio rural a presença da raiva em herbívoros ainda se dá devido à presença do *D. rotundus* que é caracterizado como principal transmissor neste ciclo. Os casos de raiva em morcegos hematófagos ou não, têm aumentado nos últimos anos, sendo isto também objeto de preocupação (TAKAOTA, 2000).

Na década de 80, foi possível notar que a raiva estava nos ambientes: urbano - 5% das amostras positivas eram caninas - e rural, com a presença do vírus rábico em bovinos, equídeos, animais de produção não bovinos e em morcegos. A partir da década de 90 o perfil epidemiológico da raiva começou a mudar com a diminuição de casos em cães e o aumento de casos de raiva em bovinos e quirópteros, o que indica a ocorrência da raiva silvestre. Em contrapartida houve uma diminuição da raiva nos equídeos e em animais de produção não bovinos que pode ser devido à tecnificação da criação e aumento da profilaxia através do início da vacinação desses animais.

A porcentagem de positividade relativa para bovinos atingiu seu valor máximo (50% - 60/120) em 1982, que corresponde ao período de maior ocorrência da raiva em bovinos (**Gráfico 9**), índice muito maior quando comparado aos anos de 1994 a 2001 quando o índice ficou abaixo de 22%. A porcentagem de positividade total dos

bovinos (30,47% - 2.261/7.421) foi superior às observadas nas regiões de Araçatuba (13%) no período de 1993 a 2007 (QUEIROZ et al., 2009, 2012) e de Presidente Prudente (7,8%) entre 1996 e 2003 (ALBAS et al., 2005); e inferior à observada no Rio Grande do Sul em dois diferentes estudos: um deles realizado por Roehe et al. (1987), com índice de 55,5% no período de 1979 a 1984 e outro realizado por Sanches et al. (2000) com 49,5% de positividade dentre 305 bovinos com sinais clínicos de distúrbios nervosos examinados entre 1964 e 1999. Na América Latina, a espécie animal com o maior número de casos relatados são os bovinos, com 31.187 casos no período de 1993 a 2002. Em 2002, 2.001 diagnósticos laboratoriais de raiva bovina foram realizados, mais da metade deles no Brasil, o país com a maior população de bovinos na América Latina (BELOTTO et al., 2005).

Em equídeos, o percentual de positividade total foi de 20,92% (286/1.367), sendo que a média da positividade dos equídeos durante o período estudado foi de 18,60%. Observando o gráfico (da positividade relativa dos equídeos) é possível observar três picos do índice, em 1982 com 42,86% (18/42), em 1984 com 39,24% (31/79) e em 2008 com 39,53% (17/43). Durante 2002, foram 122 diagnósticos da raiva em equídeos em todo o Brasil (BELOTTO et al., 2005). Geralmente os equídeos e bovinos são inseridos em um mesmo grupo para fins de pesquisa, denominado herbívoros, portanto, não foi possível encontrar outros índices de positividade para equídeos para comparar com os obtidos no Estado do Paraná.

A raiva dos herbívoros é responsável por enormes prejuízos econômicos na América Latina, em torno de 30 milhões de dólares/ano e no Brasil este valor se aproxima de 15 milhões de dólares/ano, com a morte aproximada de 40.000 bovinos/ano (INSTITUTO PASTEUR DE SÃO PAULO, 1998).

A média da porcentagem de positividade dos morcegos foi de 3,74%, com uma variação de 0% nos anos de 1981, 1988, 1990, 1994 e 1995 a 15,63% (05/32) em 1984. A porcentagem de positividade total dos morcegos foi de 3,47% (112/3.230). Este índice foi superior aos índices de positividade para morcegos encontrados em outras regiões: 1,2% na região de Araçatuba no período de 1993 a 2007 (QUEIROZ et al., 2009, 2012), 1,6% na região de Presidente Prudente entre 1996 e 2003 (ALBAS et al., 2005), 1% na região de São José do Rio Preto (CUNHA et al., 2001), 0,9% na região de Botucatu durante 1988 a 1996 (CÔRTEZ et al., 1994) e 0,7% na região metropolitana de São Paulo entre 1988 e 1996 (ALMEIDA et al., 1994). No Estado de São Paulo, os índices descritos não têm ultrapassado 2%,

com exceção da região de Presidente Prudente, onde foi encontrada uma positividade de 4% no ano de 2002, resultando em um óbito humano em um período considerado de epizootia (ALBAS et al., 2005; KOTAIT, 2005).

Em países como Estados Unidos e Canadá, os percentuais observados de positividade em morcegos variam entre 4,6% e 9% (BURNETT, 1989; CHILDS et al., 1994; FELLER et al., 1997; PARKER et al., 1999). Entretanto, quando a pesquisa do vírus da raiva foi feita aleatoriamente em morcegos assintomáticos capturados em seus abrigos, os índices variaram de 0% a 3% (TRIMARCHI; DEBBIE, 1977; PYBUS, 1986; WHITBY et al., 1996).

A raiva foi detectada em amostras caninas massivamente na década de 80, tendo seu ápice no ano de 1989 com 11,64% (27/232) de positividade nas amostras analisadas naquele ano.

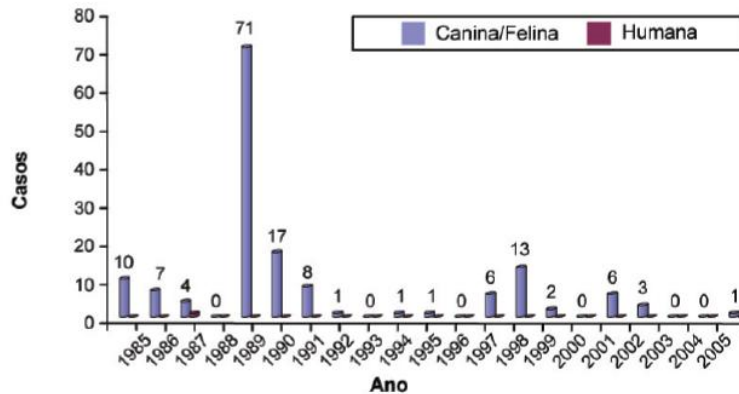
Existem algumas limitações neste estudo que devem ser aqui explicitadas tanto para considerar sua abrangência quanto sua expansão em estudos futuros.

Os dados utilizados foram os registrados de amostras processadas pelo Centro de Diagnóstico Marcos Enrietti (CDME), porém, além desse laboratório, as amostras suspeitas de raiva no Estado do Paraná podem ser enviadas, também, para o Laboratório Central do Paraná (LACEN-PR), como citado anteriormente. O banco de dados do CDME é alimentado, em sua grande maioria pelo serviço de Defesa Sanitária Animal estadual e o LACEN-PR pelo Serviço de Vigilância em Saúde estadual. Portanto, há casos de raiva notificados no Estado do Paraná que não estão presentes no banco de dados analisados nesse estudo, principalmente de amostras de caninos e felinos.

Um exemplo é o caso de um gato macho de três anos de idade que foi diagnosticado com raiva em Curitiba em 2010 relatado por Morikawa et al. (2012). Nesse estudo ainda há o diagnóstico de raiva em morcegos na região de Curitiba, todas essas amostras foram enviadas ao LACEN-PR. Ainda em 2002 e 2003 aconteceram casos de raiva canina no município de Foz do Iguaçu, todos por variante II, e 2005 um caso de raiva canina por variante III (SESA /SVS/DEVA /DV VZI). Alguma subnotificação de casos também pode ter ocorrido devido à falta de conhecimento entre os agricultores, ou devido à localização distante de alguns focos.

Gráfico 18 - Distribuição de Casos de Raiva Canina/Felina e Humana no estado do Paraná no período de 1985 a 2005 notificados pela Secretaria de Saúde do Estado do Paraná - São Paulo - 2013

Distribuição de Casos de Raiva Canina/Felina e Humana – Paraná 1985 - 2005



Fonte: SESA/SVS/DEVA/DVVZI

Analisando os **gráficos 16 e 18**, é possível observar que o índice de positividade da raiva canina baixou consideravelmente após a o pico no ano de 1989, provavelmente em razão da realização de campanhas de vacinação antirrábica de cães e gatos na década de 80.

Uma vez controlada a transmissão da raiva por cão no início da década de 80, as campanhas de vacinação antirrábica canina foram desativadas na grande maioria dos municípios paranaenses, mantendo-se, no entanto, vacinações em municípios da divisa com os Estados de São Paulo e Mato Grosso do Sul até o ano de 2002 onde em 1998 e 1999 foi registrado um grande foco nesta espécie. No ano de 2010 a campanha de vacinação gratuita estava suspensa devido a reações vacinais e foi retomada em 2013.

A vacinação ainda é a principal estratégia para a profilaxia da Raiva, em cada campanha de vacinação o objetivo do Estado é atingir coberturas vacinais acima da meta mínima estabelecida pelo Ministério da Saúde que é de vacinar 80% da população canina estimada. Essa ação visa diminuir a intensidade, a fim de interromper o ciclo de transmissão da raiva urbana. No Brasil, a vacinação de cães e gatos é obrigatória e são vacinados cerca de 24 milhões de cães e gatos ao ano.

A Organização Pan-Americana da Saúde estabeleceu a meta de eliminar a

raiva canina das Américas até 2015. Para alcançar este objetivo, um orçamento total estimado em mais de US\$ 20 milhões por ano é necessário (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION AND WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009). Quase 75% desse orçamento anual total estimado são atribuído à vacinação canina (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013).

Com o controle da circulação do vírus rábico nas espécies canina e felina a preocupação atual se volta para os contatos com quirópteros, demais mamíferos selvagens e casos suspeitos e confirmados em animais de produção. No Paraná, em média 80 notificações de contatos por quirópteros são registradas por ano (SINAN – Sistema Nacional de Notificação de Agravos).

O índice de positividade total para os animais de produção não bovinos (bubalinos, caprinos, ovinos e suínos) foi de 6,64% (41/2.361), sendo que a média da positividade dos equídeos durante o período estudado foi de 5,86%. Observando o gráfico (da positividade relativa dos APNB) é possível observar dois picos do índice: em 1984 com 26,53% (13/49) e em 2002 com 28,57% (4/14). Durante o período de 2006 a 2009, o percentual de positividade ficou acima da média, variando de 9,5 a 12,9%. Como acontece com os equídeos, os animais de produção são inseridos em grupos com outro tipos de animais por não possuírem números expressivo dentro das amostras enviadas para análise, portanto, não foi possível encontrar outros índices de positividade para animais de produção não bovinos para comparar com os obtidos no Estado do Paraná.

Durante o período analisado, apenas um primata não humano na região de Curitiba no ano de 1986 foi diagnosticado com raiva.

Entretanto, deve-se considerar que uma comparação entre as frequências descritas no presente estudo e aquelas anteriormente citadas tem como restrição as discrepâncias entre a representatividade da população amostral em termos quantitativos, o que não torna evidente a existência de diferenças ou semelhanças entre estas que pudessem ser utilizadas para de fato extrair padrões de entendimento de ocorrência de raiva entre as diversas populações.

5.2 DECOMPOSIÇÃO DA SÉRIE HISTÓRICA

Para combater a raiva com sucesso, uma clara compreensão da epidemiologia da doença é necessária. Neste estudo foram analisados dados de vigilância da raiva (1981 a 2012) para identificar padrões espaço-temporal relatados em animais e para avaliar a associação entre os casos de raiva relatados em bovinos, equídeos e morcegos no Estado do Paraná.

Durante o período analisado, as amostras positivas eram compostas por 81,74% (2.261/2.766) bovinos; 10,34% (286/2.766) de equídeos; 4,05% (112/2.766) de morcegos e 1,52% (42/2.766) de caninos. Em um estudo realizado na República do Butão durante o período de 1996 a 2009 os bovinos representavam 55% das amostras positivas e os equinos, apenas 2%, sendo que os cães representavam 39% (TENZIN et al., 2011) demonstrando, mais uma vez o perfil rural das amostras estudadas.

Ao se analisar a decomposição da série histórica, há uma tendência de aumento de casos que pode ser devido à organização do serviço veterinário, com o aumento da sensibilidade do sistema de vigilância.

Os morcegos são uma fonte frequente de transmissão de patógenos para seres humanos e animais, e um reservatório para as doenças infecciosas emergentes. Os mecanismos de transmissão dentro de populações de morcegos permanecem enigmáticos, impedindo uma gestão eficaz de infecções zoonóticas (BLACKWOOD et al., 2013).

Os morcegos hematófagos transmitem o vírus da raiva em toda a América Latina, causando a letal raiva humana e expressivas perdas animais a cada ano. A maioria das exposições dos morcegos aos vírus da raiva é letal, facilitando assim a persistência viral. Além disso, as interações frequentes entre morcegos de diferentes colônias são necessárias para manter a cadeia de transmissão (BLACKWOOD et al., 2013).

Segundo o estudo de Blackwood et al. (2013) realizado no Peru, a persistência da raiva entre as colônias de morcegos hematófagos depende da imigração de indivíduos infecciosos de colônias vizinhas e frequente exposição imunizante, mas não letal, ao vírus da raiva. A persistência viral em longo prazo

exige assincronia espacial na dinâmica viral entre as redes de colônias de morcegos para se manter. Além disso, ao contrário da raiva em carnívoros e em mamíferos não morcegos (RUPPRECHT et al., 2011), a probabilidade de desenvolver uma infecção letal, a partir da exposição à raiva, é bastante baixa para morcegos hematófagos (aproximadamente 10%), permitindo a persistência viral em colônias de morcegos com lenta reprodução. Da mesma forma, a alta soroprevalência para o vírus da raiva em outras espécies de morcegos sugere que a frequente sobrevivência após a exposição pode ser uma característica geral da raiva em morcegos (STEECE; ALTENBACH, 1989). A raridade aparente de infecção letal após exposições naturais põe em dúvida a dinâmica de infecção e patologia observada em estudos de infecção experimental, que muitas vezes geram mortalidade 50-90% usando altas doses de inoculação (MORENO; BAER, 1980; AGUILAR-SETIEN et al., 2005; ALMEIDA et al., 2005), e sugere que o vírus da raiva não pode ser tão marcadamente excepcional entre as zoonoses virais transmitidas por morcegos por ter alta virulência em seu hospedeiro natural, como se acreditava anteriormente (CALISHER et al., 2006; HAYMAN et al., 2013).

A combinação de grandes populações de morcegos hematófagos e o contato frequentes destes com animais de produção contribuem para a perda de 30 milhões de dólares por ano só em mortalidade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2005).

Compreender a persistência viral em populações de morcegos é um desafio porque traços ecológicos aparentemente ideais para a transmissão explosiva de patógenos como alta mobilidade e agregação colonial contrastam com a oferta limitada de novos indivíduos suscetíveis gerados por espécies hospedeiras caracteristicamente de vida longa e reprodução lenta

As tentativas para controlar as populações de morcegos hematófagos e a transmissão do vírus da raiva estão em vigor desde 1960, e incluem a matança indiscriminada de morcegos e a utilização de um anticoagulante tóxico, "vampiricida", que mata membros da mesma espécie que lambem o morcego tratado (ARELLANO-SOTA, 1988). O morcego eliminado com a pasta vampiricida tem efeitos mínimos sobre a soroprevalência quando o controle espacialmente coordenado está ausente (BLACKWOOD et al., 2013). Um meio de controle alternativo foi proposto, mas não foi testado em populações naturais, a vacinação oral de morcegos hematófagos (SÉTIEN et al., 1998). Até o momento, nenhum método de controle eliminou a circulação viral como evidenciado por casos

recorrentes no gado e em seres humanos, mesmo em áreas onde a aplicação de pasta vampiricida é realizada regularmente.

A ação danosa dos humanos ao meio ambiente permite que o morcego presente neste ciclo se instale no meio urbano, levando ao risco da ocorrência no ciclo urbano da doença, e conseqüentemente o risco de raiva humana.

Deve-se ainda considerar que em alguns casos é realizada busca ativa de morcegos para colheita de amostras e vigilância em raiva, o que pode elevar a frequência de detecção de positivos.

5.2.1 Bovinos

A ausência de ciclicidade e sazonalidade pode ser atribuída ao fato de não ter havido uma oscilação ecologicamente significativa da população de morcegos que pudesse levar a ciclos epidêmicos.

Variáveis inerentes a ações antrópicas sobre a população de morcegos e medidas de controle da população de morcegos hematófagos podem ter mantido a raiva no padrão de ocorrência observado.

Na América Latina, o vírus da raiva transmitido pelo morcego hematófago *Desmodus rotundus* está entre as zoonoses dos animais silvestres mais importantes para o desenvolvimento agrícola e para a saúde humana (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2005). O crescimento da indústria pecuária provavelmente agrava surtos do vírus da raiva, fornecendo uma fonte de alimento quase ilimitada para esses morcegos hematófagos, aumentando o crescimento da população e fazendo com que esses morcegos ultrapassem os limites geográficos da sua colônia (DELPINETRO et al., 1992; VOIGT; KELM, 2006; LEE et al., 2012).

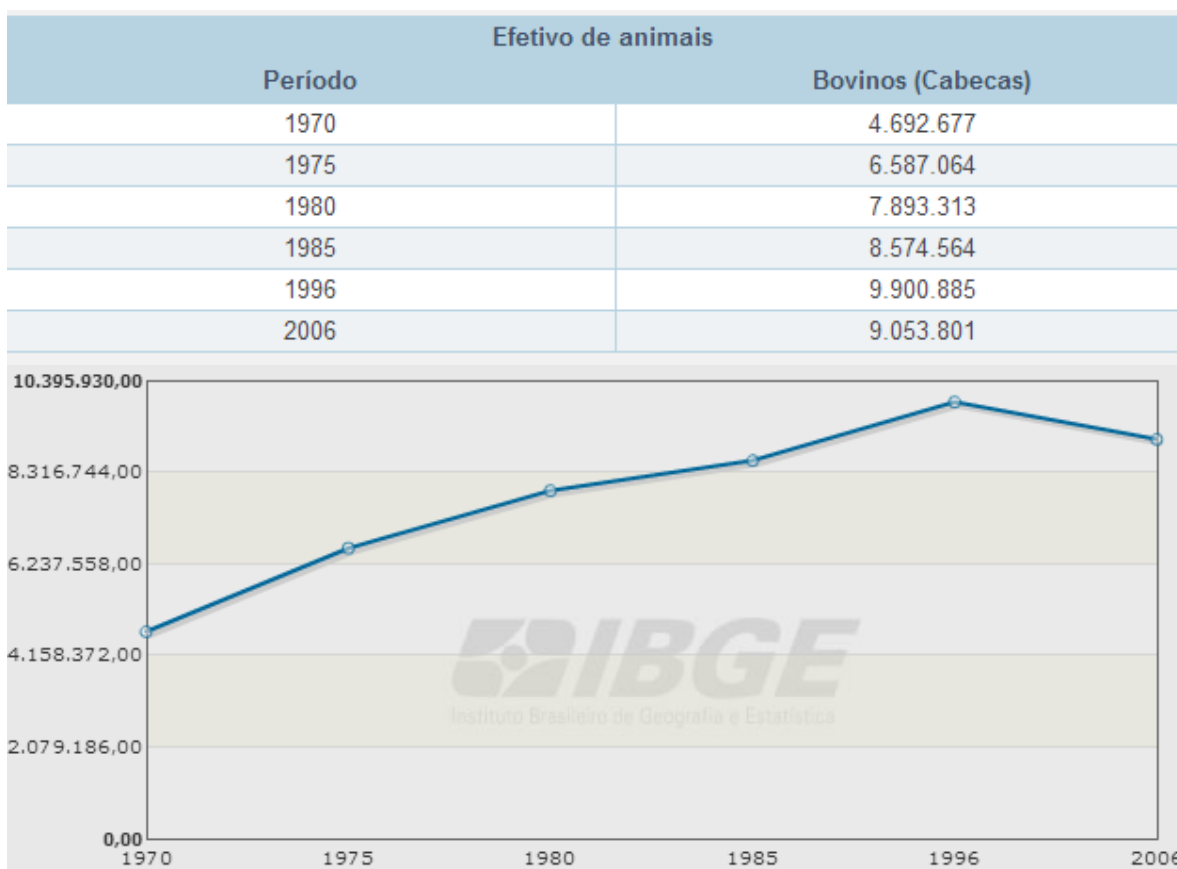
O vírus rábico afeta continuamente o gado, sugerindo persistência enzoótica em vez de invasão. Vários mecanismos possíveis de persistência foram sugeridos, incluindo tamanhos populacionais suficientemente grandes de morcego (ou seja, acima do tamanho crítico da comunidade) (BARTLETT, 1957), um estado de portador saudável, e uma variedade de cenários imunológicos (MASSAD et al., 2001; AGUILAR-SETIEN et al., 2005; STREICKER et al., 2012). Distinguir esses

cenários competitivos é fundamental para entender a persistência e melhorar o controle (BLACKWOOD et al., 2013).

A vigilância epidemiológica, com o passar dos anos, ficou mais frequente e abrangente, atingindo locais de mais difícil acesso, devido a tecnologia e ao maior número de veterinários, e com isso a notificação dos casos de raiva aumentou.

Também não se pode deixar de considerar o aumento da população de bovinos ao longo desses 31 anos, como se pode observar no **gráfico 19**.

Gráfico 19 – População de bovinos do Estado do Paraná entre 1970 e 2006



Fonte: IBGE, Censo Agropecuário 1920/2006. Até 1996 dados extraídos de: Estatísticas do Século XX, Rio de Janeiro :IBGE, 2007.

A vacinação de bovinos, caprinos e ovinos em áreas de risco faz parte das ações do Programa Nacional de Controle da Raiva dos Herbívoros (PNCRH). O programa é coordenado pelo Departamento de Saúde Animal da Secretaria de Defesa Agropecuária do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). Entre os animais vacinados estão vacas, bois, cabras e ovelhas. Além da vacinação, o PNCRH estabelece ações para o controle populacional do principal transmissor do vírus da raiva aos herbívoros e aos porcos, o morcego hematófago

(*Desmodus rotundus*). Em regiões que existem cavernas, construções abandonadas e outros lugares onde vivem morcegos, fiscais das Superintendências Federais de Agricultura nos estados armam redes de captura e aplicam pomadas vampiricidas. O trabalho é desenvolvido em conjunto com órgãos estaduais de defesa agropecuária (BRASIL, 2009).

A vacinação é compulsória quando da ocorrência de focos da doença e deve ser adotada preferencialmente em bovídeos e equídeos com idade igual ou superior a três meses. Em animais com idade inferior, pode ser orientada caso a caso, de acordo com a avaliação técnica de um médico veterinário. Os animais nascidos após a vacinação do rebanho deverão ser vacinados contra raiva quando atingirem a idade recomendada de três meses.

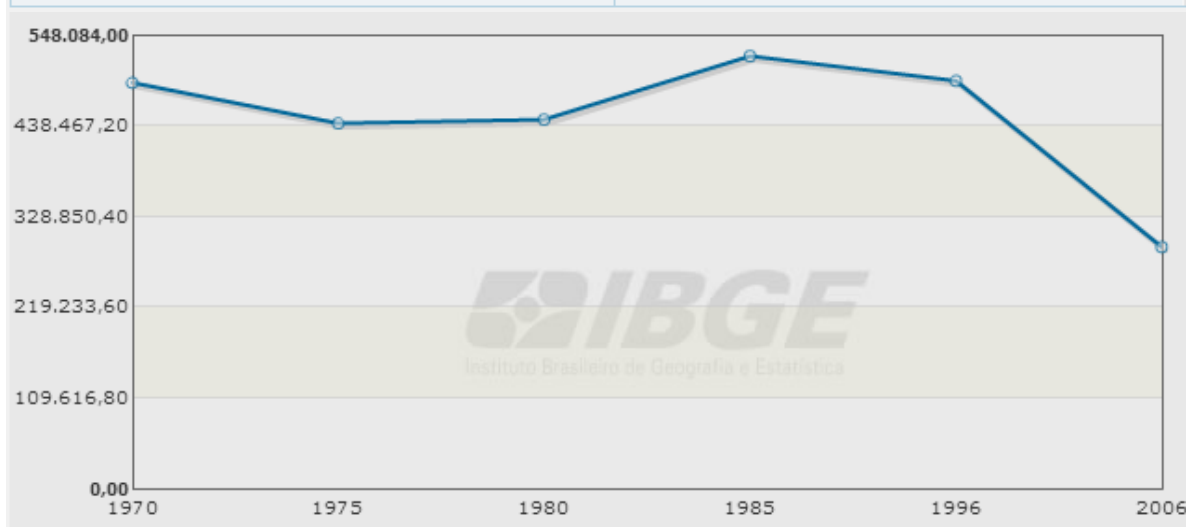
O número de bovinos vacinados por ano contra a raiva no Brasil aumentou de 17.916.061 em 1999 para 23.979.090 em 2001. O número de casos de raiva em bovinos aumentou de 2.722, em 1999, para 6.088 em 2000 e baixou para 2.194 em 2001 (OIE, 2013). O número total da população de gado no Brasil foi de 164,6 milhões em 1999; em 2000, foi 166,9 milhões; em 2001, 170,6 milhões e em 2007 atingiu 198,5 milhões (BRASIL, 2008). Em 2001, as autoridades brasileiras relataram raiva em 157 animais silvestres sem mencionar as espécies que foram acometidas (OIE, 2013). Atualmente, admite-se a existência de múltiplos ciclos de transmissão independentes que envolvem diferentes espécies de morcego (FAVORETTO et al.; MAYEN, 2003). A tendência do aumento no número de casos se deve, também, ao aumento da população animal como citado anteriormente.

5.2.2 Equídeos

A tendência à diminuição na notificação de raiva em equídeos poderia ser devida à maior tecnificação da criação e à diminuição da população equídeas (**Gráfico 20**) de trabalho devido à substituição da força de trabalho animal por tratores e caminhões.

Gráfico 20 - População de bovinos do Estado do Paraná entre 1970 e 2006

Efetivo de animais	
Período	Equinos (Cabeças)
1970	489.718
1975	440.867
1980	445.512
1985	521.984
1996	492.288
2006	291.458



Fonte: IBGE, Censo Agropecuário 1920/2006. Até 1996 dados extraídos de: Estatísticas do Século XX, Rio de Janeiro: IBGE, 2007.

A vacinação compulsória e sistemática em áreas consideradas de risco pode ter contribuído para essa redução nos casos. A vacinação é compulsória quando da ocorrência de focos da doença e deve ser adotada preferencialmente em bovídeos e equídeos com idade igual ou superior a três meses. Em animais com idade inferior, pode ser orientada caso a caso, de acordo com a avaliação técnica de um médico veterinário.

5.3 ANÁLISE ESPAÇO-TEMPORAL

A identificação dos reservatórios de raiva mais prováveis e a distribuição geográfica de animais com raiva desempenham um papel central no controle e prevenção de doença em seres humanos.

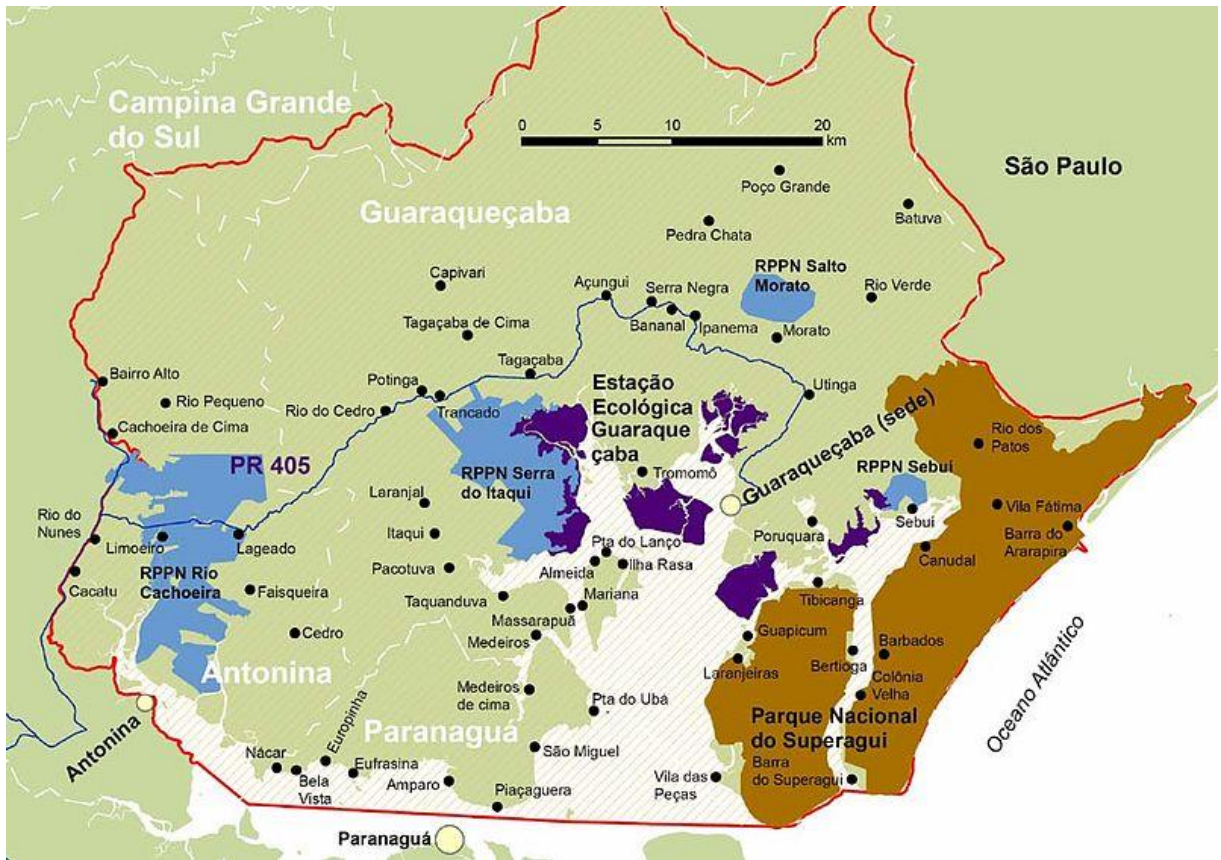
5.3.1 Bovinos

Foi detectado um aglomerado espaço-temporal mais provável de notificações de raiva em bovinos, envolvendo 20 municípios da região litorânea e metropolitana de Curitiba entre 1981 e 1987. Essa concentração de casos de raiva na região litorânea e na região metropolitana de Curitiba pode ser devido à presença de abrigos de morcegos hematófagos em cavernas dentro de Parques Estaduais e Áreas de Proteção Ambiental.

No litoral há a Área de Proteção Ambiental (APA) de Guaraqueçaba (Figura 10) que está inserida próxima à Província Espeleológica do Vale do Ribeira, região que conta com grande densidade de cavernas de médio porte, com desenvolvimento tanto horizontal quanto vertical e está localizada entre o sul do Estado de São Paulo e nordeste do Estado do Paraná (**Figura 11**) (ROLDAN et al., 2004). O que sugere uma grande concentração de morcegos.

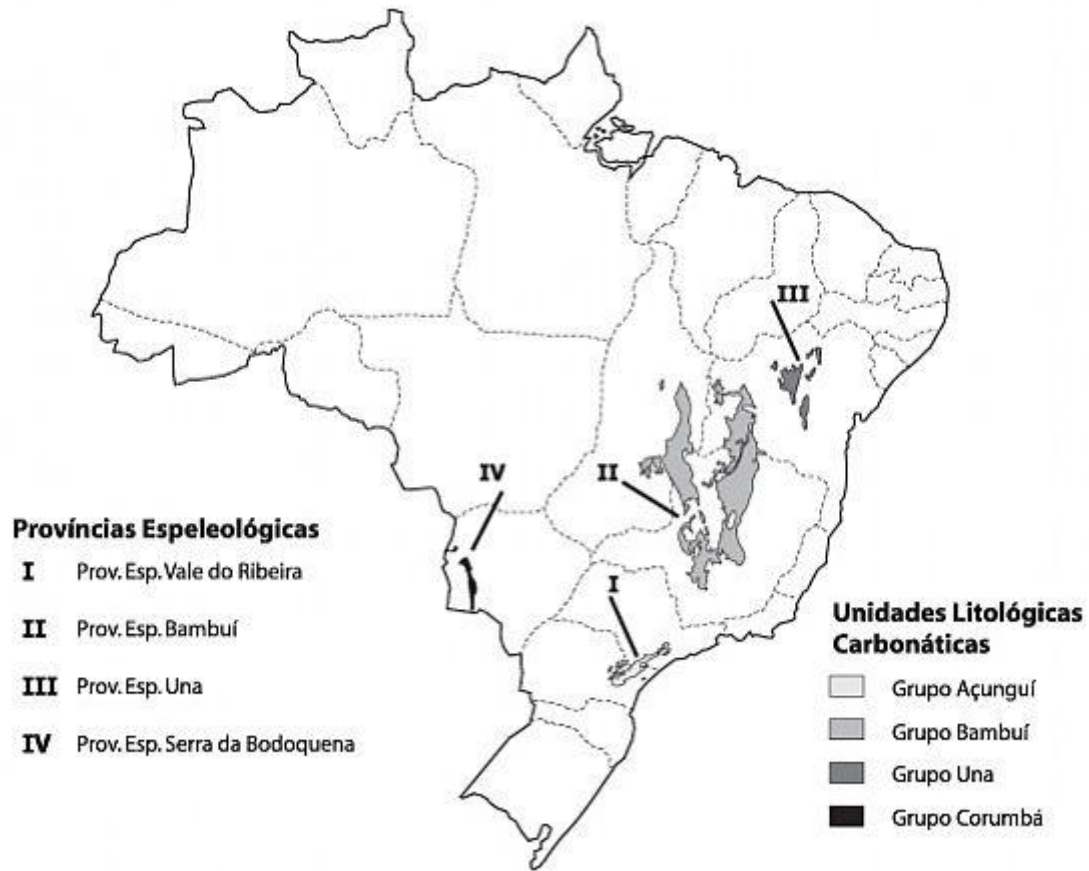
Inserido nessa província espeleológica, está o Parque Estadual Campinhos, localizado a 63 quilômetros de Curitiba, criado na década de 60, entre os municípios de Tunas do Paraná e de Cerro Azul (**Figura 12**) para proteger as cavernas da região. Segundo um estudo realizado por Arnone e Passos (2007), 64,8% da população de morcegos do Parque Estadual de Campinhos, pertence à espécie *Desmodus rotundus*. O que explicaria o grande aglomerado de casos de raiva nessas duas regiões.

Figura 10 – Mapa da localização da APA de Guaraqueçaba



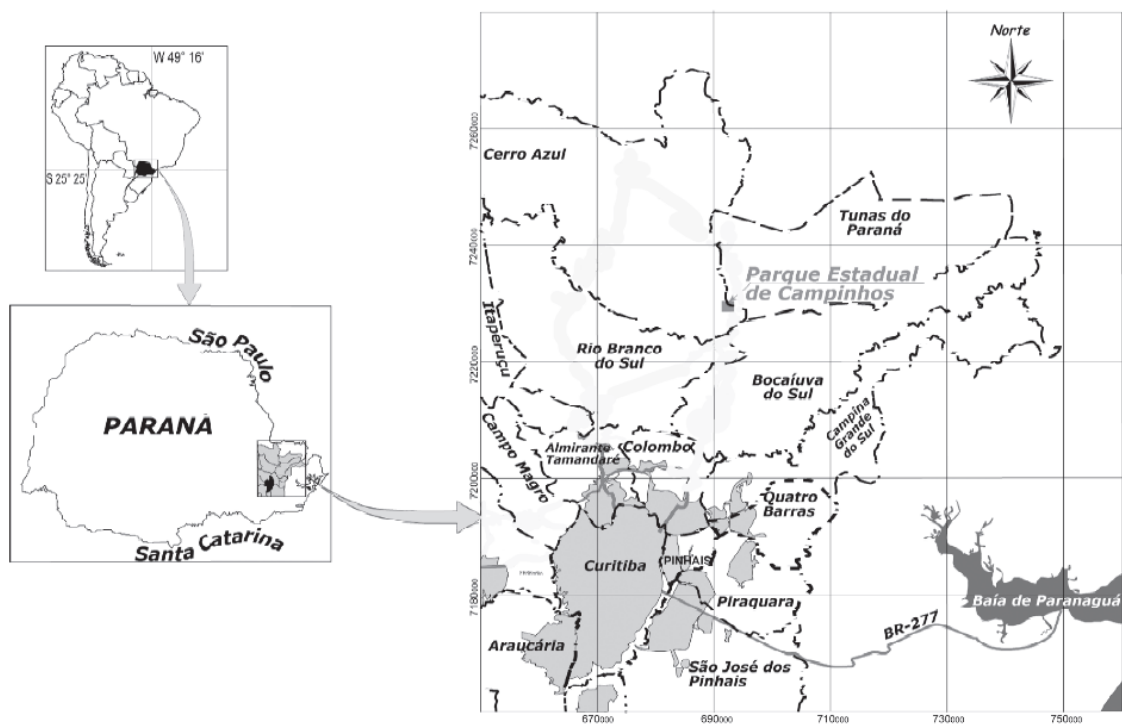
Fonte: Aroldo Correa da Fonseca, 2011 http://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Apa_guaraquecaba.jpg

Figura 11 – Mapa das Províncias Espeleológicas do Brasil



Fonte: ROLDAN et. al., 2004. <http://www.redespeleo.org/artigodet.asp?txtid=77>.

Figura 12 – Mapa do Parque Estadual de Campinhos



Fonte: ARNONE; PASSOS, 2007.

Esse grande aglomerado espaço-temporal pode ser devido ao início das atividades de diagnóstico do CDME em 1981. À falta de conhecimento da doença pelos produtores, ausência de controle dos morcegos hematófagos, à não vacinação dos animais suscetíveis, ao início do serviço de vigilância no Estado.

Além do cluster mais provável, foram detectados seis aglomerados secundários (**Figura 7**) que sugere uma migração da raiva ao longo do tempo. O estudo de Carnieli et al. (2011) realizado sobre filogeografia raiva canina sugere a migração do vírus da raiva da região Sudeste para diferentes regiões do Brasil devido ao fluxo migratório dos seres humanos entre diferentes regiões do Brasil. Maior variação genética entre RABV na região Sudeste do Brasil como causa da epidemia de raiva nessa área na década de 1970 também foi relatada nesse mesmo estudo.

Além disso, houve a transformação de áreas de pastagens em áreas de agricultura. No Paraná, as pastagens cultivadas, na década atual, foram reduzidas em função do avanço dos cultivos de cana-de-açúcar, soja, milho, mandioca e florestas cultivadas (CANTO et al., 2010), fazendo com que os morcegos percorressem maiores distâncias e migrassem em busca de alimento.

Questões importantes permanecem sobre a biologia e a manutenção da raiva na escala espacial dos morcegos hematófagos. Em primeiro lugar, embora a raiva seja tradicionalmente considerada uma doença letal, a relativa alta soroprevalência observada e a sobrevivência de indivíduos soropositivos indica que a exposição nem sempre mata os morcegos hematófagos, e em vez disso pode resultar em algum grau de imunidade. Isso influencia a dinâmica de transmissão do RABV, sendo fundamental para a compreensão da manutenção do vírus a longo prazo, considerando a probabilidade de infecção letal versus a imunidade adquirida naturalmente (KEELING; ROHANI, 2008).

Em segundo lugar, estudos anteriores de incidência da raiva em animais sugerem que a raiva no morcego hematófago é mantida como uma epizootia que migra lentamente, onde o vírus se espalha de colônia para colônia e não pode reincidir até alguns morcegos suscetíveis se recuperarem (FORNES et al., 1974).

A pasta anticoagulante aplicada nos morcegos capturados se espalha pela colônia pelo hábito de lambe-uns aos outros depois de os morcegos tratados voltarem para o abrigo (LINHART et al., 1972) e também pode ser colocada em volta das mordidas de animais para matar os morcegos que retornam para se alimentar a

partir da mesma ferida (BRASS, 1994). A pasta vampiricida é provavelmente mais eficaz matando morcegos adultos, mas pode ter menos impacto sobre os jovens, porque eles não têm o hábito de lamber morcegos adultos (expondo-se, assim, para o veneno) e têm menos interação com o gado, devido à dependência materna durante a maior parte do primeiro ano de vida (WILKINSON, 1988).

Os morcegos hematófagos adultos têm o hábito de lamber outros adultos e os mais jovens, já os morcegos mais jovens não possuem esse hábito, portanto a pasta anticoagulante pode matar preferencialmente adultos. Pelo fato dos morcegos adultos apresentarem menor soroprevalência, mas talvez maior imunidade devido a repetidas exposições, esta remoção seletiva poderia aumentar o nível populacional de soroprevalência (TURMELLE et al., 2010). Mecanismos demográficos que atuam em escalas de tempo mais longas, como a recolonização de colônias eliminadas a partir de populações vizinhas (o "efeito vácuo") ou aumento da sobrevivência de morcegos jovens após poderia aumentar ainda mais a transmissão do RABV, aumentando a população de morcegos suscetíveis. Apesar de mais de três décadas de utilização da pasta anticoagulante em muitos países latino-americanos, casos de raiva continuam a ocorrer em animais, sugerindo que essa prática é insuficiente para a eliminação do vírus da raiva (MAYEN, 2003). Esse tipo de eliminação dos morcegos hematófagos no ciclo silvestre da raiva às vezes pode aumentar a prevalência da doença, quando se estimula o recrutamento de indivíduos suscetíveis ou aumenta a dispersão de hospedeiros (DONNELLY et al., 2006; CHOISY; ROHANI, 2006; WOODROFFE et al., 2006).

5.3.2 Equídeos

Os clusters encontrados na análise espaço-temporal da raiva nos equídeos (**Figura 8**) corroboram com aqueles encontrados na análise dos bovinos localizados nas mesmas regiões durante o mesmo período, sugerindo a migração do vírus da raiva no mesmo sentido da observada na análise dos bovinos.

O único aglomerado diferente na localização e período dos bovinos foi o aglomerado secundário 4 no município de Imbaú, na região central do Estado, em

2008, o que poderia representar tanto um ciclo independente quanto uma introdução divergente daquela presente na série histórica na qual se observou a tendência a “migração” dos clusters.

5.3.3 Morcegos

As amostras positivas dos morcegos no período de 1982 a 1997 estão concentradas principalmente na região de Curitiba e Região Metropolitana, coincidindo com o aglomerado mais provável dos bovinos no período de 1981 a 1987 e com os aglomerados secundários 1 e 2 dos equídeos.

As amostras positivas dos morcegos no período de 1997 a 2012 não tem um padrão de distribuição. Algumas amostras estão na região sudoeste do Paraná que coincide com o aglomerado secundário 5 dos equídeos. Essa ausência de padrão pode ser resultante da forma como essas amostras foram obtidas e por não haver um padrão de colheita das amostras. A análise espaço-temporal de três linhagens de RABVs mostrou que as faixas de distribuição do vírus eram amplas e foram cobertas por períodos não inferiores a três a quatro décadas (RUIZ; CHÁVEZ, 2010).

O movimento específico dos morcegos hematófagos com RABVs é difícil de avaliar. Os morcegos hematófagos não são uma espécie migratória e, geralmente habitam lugares abaixo de 1.800 metros de altitude. No entanto, eles podem, ocasionalmente, percorrer distâncias relativamente longas e habitar altitudes mais elevadas em resposta à diminuição da oferta de alimentos ou disponibilidade de abrigos, como demonstrado no estudo de Ruiz e Chávez (2010) que observou a dinâmica de distribuição para uma linhagem de RABV, na qual os morcegos hematófagos encontravam-se principalmente ao longo dos vales inter-andinos, uma importante área de criação de gado no Peru, que tem uma altitude média maior que 2.000 metros (WINDSOR, 2002).

CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Os resultados obtidos na presente pesquisa e embasados pela literatura consultada permitiram chegar-se às seguintes conclusões:

A raiva em bovino no estado do Paraná apresentou, entre 1981 e 2012, tendência a aumento de número de casos, enquanto que, para equídeos, esta tendência foi decrescente, não havendo, para herbívoros, sazonalidade ou ciclicidade na detecção desta doença

A raiva ocorre endemicamente no território do Estado do Paraná em herbívoros e morcegos.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- ACHA, P. N.; SZYFRES, B. **Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales**. 3rd ed. Washington DC: Organización Panamericana de la Salud, 2003.
- AGUILAR-SETIEN, A.; LOZA-RUBIO, E.; SALAS-ROJAS, M.; BRISSEAU, N.; CLIQUET, F.; PASTORET, P. P.; ROJAS-DOTOR, S.; TESORO, E.; KRETSCHMER, R. Salivary excretion of rabies virus by healthy vampire bats. **Epidemiology and infection**, v. 133, n. 3, p. 517–22, 2005. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2870282&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.
- ALBAS, A.; ZOCCOLARO, P. T.; ZACARIAS, T.; MARIA, E.; CUNHA, S. Diagnóstico laboratorial da raiva na região oeste do Estado de São Paulo Laboratory diagnosis of rabies in the west region of São Paulo State. , v. 38, n. 6, p. 493–495, 2005.
- ALMEIDA, M. F.; AGUIAR, E. A. C.; MARTORELLI, L. F. A.; SILVA, M. M. S. Diagnóstico laboratorial de raiva em quirópteros realizado em área metropolitana na região sudeste do Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 28, n. 5, p. 341–344, 1994. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89101994000500006&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>.
- ALMEIDA, M. F.; MARTORELLI, L. F. A.; AIRES, C. C.; SALLUM, P. C.; DURIGON, E. L.; MASSAD, E. Experimental rabies infection in haematophagous bats *Desmodus rotundus*. **Epidemiology and infection**, v. 133, n. 3, p. 523–7, 2005. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2870276&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.
- AMEYAMA, S.; TORIUMI, H.; TAKAHASHI, T.; SHIMURA, Y.; NAKAHARA, T.; HONDA, Y.; MIFUNE, K.; UCHIYAMA, T.; KAWAI, A. Monoclonal antibody #3-9-16 recognizes one of the two isoforms of rabies virus matrix protein that exposes its N-terminus on the virion surface. **Microbiology and immunology**, v. 47, n. 9, p. 639–51, 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14584611>>.
- ARAI, Y. T.; KUZMIN, I. V.; KAMEOKA, Y.; BOTVINKIN, A. D. New lyssavirus genotype from the Lesser Mouse-eared Bat (*Myotis blythi*), Kyrgyzstan. **Emerging infectious diseases**, v. 9, n. 3, p. 333–7, 2003. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2958534&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.
- ARELLANO-SOTA, C. Vampire bat-transmitted rabies in cattle. **Reviews of infectious diseases**, v. 10 Suppl 4, p. S707–9, 1988. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3206085>>.

- ARNONE, I. S.; PASSOS, F. C. Estrutura de comunidade da quiroptero fauna (Mammalia, Chiroptera) do Parque Estadual de Campinhos, Paraná, Brasil. **Revista Brasileira de Zoologia**, v. 24, n. 3, p. 573–581, 2007. Sociedade Brasileira de Zoologia. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-81752007000300008&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>.
- AWASTHI, M.; PARMAR, H.; PATANKAR, T.; CASTILLO, M. Imaging findings in rabies encephalitis. **AJNR. American journal of neuroradiology**, v. 22, n. 4, p. 677–80, 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11290477>>..
- BARTLETT, M. . S. . Measles Periodicity and Community Size. **Journal of the Royal Statistical Society**, v. 120, n. 1, p. 48–70, 1957.
- BELOTTO, A.; LEANES, L. F.; SCHNEIDER, M. C.; TAMAYO, H.; CORREA, E. Overview of rabies in the Americas. **Virus Research**, v. 111, n. 1, p. 5–12, 2005. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168170205000705>>.
- BERAN, G. W.; NOCETE, A. P.; ELVIÑA, O.; GREGORIO, S. B.; MORENO, R. R.; NAKAO, J. C.; BURCHETT, G. A.; CAÑIZARES, H. L.; MACASAET, F. F. Epidemiological and control studies on rabies in the Philippines. **The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health**, v. 3, n. 3, p. 433–45, 1972. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4652470>>.
- BIGLER, W. J.; HOFF, G. L.; BUFF, E. E. Chiropteran rabies in Florida: A twenty-year, 1954 to 1973. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 24, p. 347–352, 1974.
- BINGHAM, J. The bat lyssaviruses of Africa. **Sixth SEARG meeting**. p.74–79, 2001. Lilongwe/Malawi.
- BLACKWOOD, J. C.; STREICKER, D. G.; ALTIZER, S.; ROHANI, P. Resolving the roles of immunity, pathogenesis, and immigration for rabies persistence in vampire bats. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 110, n. 51, p. 20837–42, 2013. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3870737&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>..
- BOTVINKIN, A. D.; POLESCHUK, E. M.; KUZMIN, I. V; et al. Novel lyssaviruses isolated from bats in Russia. **Emerging infectious diseases**, v. 9, n. 12, p. 1623–5, 2003. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3034350&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.
- BOURHY, H.; GOUDAL, M.; MAILLES, A.; DACHEUX, L.; ZELLER, H. Is there a need for anti-rabies vaccine and immunoglobulins rationing in Europe? **Eurosurveillance**, v. 14, n. 13, p. Article 3, 2009.

BRASIL. Relatório Anual - MAPA. 2008. Disponível em: <http://www.agricultura.gov.br/arq_editor/file/Aniamal/programa_nacional_sanidade_aftosa/programa_nacional_de_erradicacao.pdf>. Acesso em: 17/12/2013.

BRASIL. **Controle da raiva nos herbívoros - Manual Técnico**. 2nd ed. Brasília: Ministério da Agricultura , Pecuária e Abastecimento, 2009.

BRASIL. SVS/MS - Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br/portal/saude.>>. Acesso em: 20/12/2008.

BRASS, D. A. **Rabies in bats. Natural history and public health implications**. Connecticut: Livia Press, 1994.

BRIGGS, D.; HANLON, C. A. World Rabies Day: focusing attention on a neglected disease. **The Veterinary record**, v. 161, n. 9, p. 288–9, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17766802>>.

BURNETT, C. D. Bat rabies in Illinois: 1965 to 1986. **Journal of wildlife diseases**, v. 25, n. 1, p. 10–9, 1989. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2915390>>.

CALISHER, C. H.; CHILDS, J. E.; FIELD, H. E.; HOLMES, K. V; SCHOUNTZ, T. Bats: important reservoir hosts of emerging viruses. **Clinical microbiology reviews**, v. 19, n. 3, p. 531–45, 2006. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1539106&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

CANTO, M. W.; JOBIM, C. C.; PAGLIARINI, M. S.; et al. A pecuária de corte no Paraná – desenvolvimento, caracterização e o papel das pastagens. **Scientia Agraria Paranaensis**, v. 9, n. 3, p. 05–21, 2010.

CARINI. Sur une grande épizootie de rage. **Annales de l'Institut Pasteur**, v. 25, p. 843–846, 1911.

CARNIELI, P.; NOVAES OLIVEIRA, R. DE; MACEDO, C. I.; CASTILHO, J. G. Phylogeography of rabies virus isolated from dogs in Brazil between 1985 and 2006. **Archives of virology**, v. 156, n. 6, p. 1007–12, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21327782>>.

CARSTENS, E. B.; BALL, L. A. Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses (2008). **Archives of virology**, v. 154, n. 7, p. 1181–8, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19495937>>.

CHARLTON, K. M. The pathogenesis of rabies. In: CAMPBELL, J. B.; CHARLTON, K. M. (Eds.); **Rabies**. p.101–150, 1988. Boston: Kluwer Academic.

CHILDS, J. E.; REAL, L. A. Epidemiology. In: A. C. JACKSON; W. H. WUNNER (Eds.); **Rabies**. p.123–199, 2007. San Diego: Academic Press.

CHILDS, J. E.; TRIMARCHI, C. V.; KREBS, J. W. The epidemiology of bat rabies in New York State, 1988-92. **Epidemiology and infection**, v. 113, n. 3, p. 501–11, 1994. Disponível em:
<<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2271321&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

CHOISY, M.; ROHANI, P. Harvesting can increase severity of wildlife disease epidemics. **Proceedings. Biological sciences / The Royal Society**, v. 273, n. 1597, p. 2025–34, 2006. Disponível em:
<<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1635483&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

COLEMAN, P. G.; FÈVRE, E. M.; CLEAVELAND, S. Estimating the public health impact of rabies. **Emerging infectious diseases**, v. 10, n. 1, p. 140–2, 2004. Disponível em:
<<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3322764&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

CONSTANTINE, D. G. Health precautions for bat researchers. In: KUNZ, T. H. (Ed.); **Ecological and behavioral methods for the study of bats**. p.491–528, 1988. Washington DC: Smithsonian Inst. Press.

CÔRTEZ, V. A.; SOUZA, L. C.; UIEDA, W.; FIGUEIREDO, A. C. Abrigos diurnos e infecção rábica em morcegos de Botucatu, São Paulo, Brasil. **Veterinária e Zootecnia**, , n. 6, p. 179–186, 1994.

CREPIN, P.; AUDRY, L.; ROTIVEL, Y.; GACOIN, A.; CAROFF, C.; BOURHY, H. Intravital Diagnosis of Human Rabies by PCR Using Saliva and Cerebrospinal Fluid. **J. Clin. Microbiol.**, v. 36, n. 4, p. 1117–1121, 1998. Disponível em:
<<http://jcm.asm.org/content/36/4/1117.full>>.

CUNHA, E. M. S.; SILVA, M. M. S.; SOUZA, M. C. C.; SOUZA, M. C. A. M.; CASTRO, A. F.; SCHIMONSKY, B. Bat rabies in northwestern Sao Paulo State from 1997 to 2000. **Virus Review and Research**, , n. 6, p. 177, 2001.

DEAN, D. J.; ABELSETH, M. K.; ATANASIU, P. Fluorescent antibody test. In: F. X. MESLIN; M. M. KAPLAN; H. KOPROWSKI (Eds.); **Laboratory techniques in rabies**. 4th ed., p.88–95, 1996. Geneva: World Health Organization.

DELPIETRO, H. A.; MARCHEVSKY, N.; SIMONETTI, E. Relative population densities and predation of the common vampire bat (*Desmodus rotundus*) in natural and cattle-raising areas in north-east Argentina. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 14, n. 1, p. 13–20, 1992. Disponível em:
<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/016758779290080Y>>.

DODET, B. Preventing the incurable: Asian rabies experts advocate rabies control. **Vaccine**, v. 24, n. 16, p. 3045–9, 2006. Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16652450>>.

DONNELLY, C. A.; WOODROFFE, R.; COX, D. R.; BOURNE, F. J.; CHEESEMAN, C. L.; CLIFTON-HADLEY, R. S.; WEI, G.; GETTINBY, G.; GILKS, P.; JENKINS, H.; JOHNSTON, W. T.; LE FEVRE, A. M.; MCINERNEY, J. P.; MORRISON, W. I. Positive and negative effects of widespread badger culling on tuberculosis in cattle. **Nature**, v. 439, n. 7078, p. 843–6, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16357869>>.

DURYMANOVA, E. A. **Inibição da replicação do vírus da raiva in vitro e in vivo por meio de interferência por RNA**, 2010. Universidade de São Paulo.

FAUQUET, C. M.; FARGETTE, D. International Committee on Taxonomy of Viruses and the 3,142 unassigned species. **Virology journal**, v. 2, p. 64, 2005. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1208960&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

FAVORETTO, S. R.; CARRIERI, M. L.; CUNHA, E. M. S.; AGUIAR, E. A. C.; SILVA, L. H. Q.; SODRE, M. M.; SOUZA, M. C. A. M.; KOTAIT, I. 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, n. 2, p. 91–5. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12048546>>.

FEKADU, M.; GREER, P. W.; CHANDLER, F. W.; SANDERLIN, D. W. Use of the avidin-biotin peroxidase system to detect rabies antigen in formalin-fixed paraffin-embedded tissues. **Journal of virological methods**, v. 19, n. 2, p. 91–6, 1988. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3284894>>.

FELLER, M. J.; KANEENE, J. B.; STOBIERSKI, M. G. Prevalence of rabies in bats in Michigan, 1981-1993. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 210, n. 2, p. 195–200, 1997. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9018352>>.

FINKE, S.; COX, J. H.; CONZELMANN, K.-K. Differential Transcription Attenuation of Rabies Virus Genes by Intergenic Regions: Generation of Recombinant Viruses Overexpressing the Polymerase Gene. **Journal of Virology**, v. 74, n. 16, p. 7261–7269, 2000. Disponível em: <<http://jvi.asm.org/content/74/16/7261.full>>.

FITZPATRICK, M. C.; HAMPSON, K.; CLEVELAND, S.; MEYERS, L. A.; TOWNSEND, J. P.; GALVANI, A. P. Potential for rabies control through dog vaccination in wildlife-abundant communities of Tanzania. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 6, n. 8, p. e1796, 2012. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3424251&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

FOOKS, A. R.; BROOKES, S. M.; JOHNSON, N.; MCELHINNEY, L. M.; HUTSON, A. M. European bat lyssaviruses: an emerging zoonosis. **Epidemiology and Infection**, v. 131, n. 3, p. 1029–39, 2003. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2870049&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

FORNES, A.; LORD, R. D.; KUNS, M. L.; LARGHI, O. P.; FUENZALIDA, E.; LAZARA, L. Control of bovine rabies through vampire bat control. **Journal of wildlife diseases**, v. 10, n. 4, p. 310–6, 1974. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4436917>>.

FREULING, C. M.; BEER, M.; CONRATHS, F. J.; FINKE, S.; HOFFMANN, B.; KELLER, B.; KLIEMT, J.; METTENLEITER, T. C.; MÜHLBACH, E.; TEIFKE, J. P.; WOHLSEIN, P.; MÜLLER, T. Novel lyssavirus in Natterer's bat, Germany. **Emerging infectious diseases**, v. 17, n. 8, p. 1519–22, 2011. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3381583&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

FU, Z. F. Rabies and rabies research: past, present and future. **Vaccine**, v. 15 Suppl, n. 96, p. S20–4, 1997. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9218287>>.

HAMPSON, K.; DUSHOFF, J.; BINGHAM, J.; et al. Synchronous cycles of domestic dog rabies in sub-Saharan Africa and the impact of control efforts. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 104, n. 18, p. 7717–22, 2007. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1863501&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acesso em: 21/1/2014.

HAUPT, H.; REHAAG, H. Raiva epizoótica nos rebanhos de Santa Catarina transmitida por morcegos. **Boletim da Sociedade Brasileira de Medicina Veterinária**, v. 2, p. 17–47, 1925.

HAYMAN, D. T. S.; BOWEN, R. A.; CRYAN, P. M.; MCCRACKEN, G. F.; O'SHEA, T. J.; PEEL, A. J.; GILBERT, A.; WEBB, C. T.; WOOD, J. L. N. Ecology of zoonotic infectious diseases in bats: current knowledge and future directions. **Zoonoses and public health**, v. 60, n. 1, p. 2–21, 2013. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3600532&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

IBGE. Séries estatísticas. 2007. Disponível em: <<http://seriesestatisticas.ibge.gov.br/series.aspx?no=1&op=0&vcodigo=AGRO120&t=efetivo-animais-estabelecimentos>>. Acesso em: 18/12/2013.

IBGE. Sistema IBGE de recuperação automática [SIDRA]. IBGE, 2013. Disponível em: <www.sidra.ibge.gov.br>. Acesso em 20/5/2013 .

ICTV. International Committee on Taxonomy of Viruses—Index of viruses. Disponível em: <<http://www.ictvonline.org/index.asp?bhcp=1>>. Acesso em: 18/12/2013.

INSTITUTO PASTEUR DE SÃO PAULO. Controle da Raiva dos Herbívoros. **Manual Técnico do Instituto Pasteur**, 1998.

JACKSON, A. C. Pathogenesis. In: A. C. JACKSON; W. H. WUNNER (Eds.); **Rabies**. p.246–282, 2002. San Diego: Academic Press.

KAPLAN, G.; TURNER, G. S.; WARRELL, D. **Rabies: the facts**. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1986.

KAPLAN, M. M. Safety precautions in handling rabies virus. In: MESLIN, F. X.; KAPLAN, M. M.; KOPROWSKI, H. (Eds.); **Laboratory techniques in rabies**. 4th ed., p.3–8, 1996. Geneva: World Health Organization.

KEELING, M. J.; ROHANI, P. **Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals**. Princeton, NJ: Princeton University Press, 2008.

KING, A. European bat rabies. **Sixth SEARG meeting**. p.96–100, 2001. Lilongwe/Malawi.

KING, A. M. Q.; ADAMS, M. J.; CARSTENS, E. B.; LEFKOWITZ, E. J. Mononegavirales. **Virus Taxonomy**. p.653–657, 2012. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123846846000537>>.

KISSI, B.; TORDO, N.; BOURHY, H. Genetic polymorphism in the rabies virus nucleoprotein gene. **Virology**, v. 209, n. 2, p. 526–37, 1995. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7778285>>.

KOPROWSKI, H. The mouse inoculation test. In: MESLIN, F. X.; KAPLAN, M. M.; KOPROWSKI, H. (Eds.); **Laboratory techniques in rabies**. 4th ed., p.80–87, 1996. Geneva: World Health Organization.

KOTAIT, I. Raiva em morcegos em áreas urbanas no Estado de São Paulo. **Boletim Epidemiológico Paulista**, v. 2, p. 7–9, 2005.

KOTAIT, I.; CARRIERI, M. L.; TAKAOKA, N. Y. Raiva. In: R. VERONESI; R. FOCACCIA (Eds.); **Tratado de Infectologia**. 4th ed., p.709–742, 2009. São Paulo: Atheneu.

KUCERA, P.; DOLIVO, M.; COULON, P.; FLAMAND, A. Pathways of the early propagation of virulent and avirulent rabies strains from the eye to the brain. **Journal of virology**, v. 55, n. 1, p. 158–62, 1985. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=254910&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

KUZMIN, I. V.; BOTVINKIN, A. D.; KHABILOV, T. K. The lyssavirus was isolated from a whiskered bat in northern Tajikistan. **Plecotus**, v. 4, p. 75–81, 2001.

KUZMIN, I. V.; MAYER, A. E.; NIEZGODA, M.; MARKOTTER, W.; AGWANDA, B.; BREIMAN, R. F.; RUPPRECHT, C. E. Shimoni bat virus, a new representative of the Lyssavirus genus. **Virus Research**, v. 149, n. 2, p. 197–210, 2010. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168170210000444>>.

KUZMIN, I. V.; ORCIARI, L. A.; ARAI, Y. T.; SMITH, J. S.; HANLON, C. A.; KAMEOKA, Y.; RUPPRECHT, C. E. Bat lyssaviruses (Aravan and Khujand) from Central Asia: phylogenetic relationships according to N, P and G gene sequences.

Virus Research, v. 97, n. 2, p. 65–79, 2003. Disponível em:
<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016817020300217X>>.

LAFON, M.; WIKTOR, T. J. Antigenic sites on the ERA rabies virus nucleoprotein and non-structural protein. **The Journal of general virology**, v. 66 (Pt 10, p. 2125–33, 1985. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2413164>>.

LANGEVIN, C.; JAARO, H.; BRESSANELLI, S.; FAINZILBER, M.; TUFFEREAU, C. Rabies virus glycoprotein (RVG) is a trimeric ligand for the N-terminal cysteine-rich domain of the mammalian p75 neurotrophin receptor. **The Journal of biological chemistry**, v. 277, n. 40, p. 37655–62, 2002. Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12163480>>.

LEE, D. N.; PAPEȘ, M.; BUSSCHE, R. A VAN DEN. Present and potential future distribution of common vampire bats in the Americas and the associated risk to cattle. **PloS one**, v. 7, n. 8, p. e42466, 2012. Disponível em:
<<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3416852&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

LEMBO, T.; HAMPSON, K.; KAARE, M. T.; ERNEST, E.; KNOBEL, D.; KAZWALA, R. R.; HAYDON, D. T.; CLEVELAND, S. The feasibility of canine rabies elimination in Africa: dispelling doubts with data. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 4, n. 2, p. e626, 2010. Disponível em:
<<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2826407&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

LEWIS, P.; FU, Y.; LENTZ, T. L. Rabies virus entry at the neuromuscular junction in nerve-muscle cocultures. **Muscle & nerve**, v. 23, n. 5, p. 720–30, 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10797395>>.

LIMA, E. F.; RIET-CORREA, F.; CASTRO, R. S. DE; GOMES, A. A. B.; LIMA, F. DE S. Sinais clínicos, distribuição das lesões no sistema nervoso e epidemiologia da raiva em herbívoros na região Nordeste do Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 25, n. 4, p. 250–264, 2005. Colégio Brasileiro de Patologia Animal. Disponível em:
<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-736X2005000400011&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>.

LIMA, E. Q. A transmissão da raiva bovina pelo morcego hematophago *Desmodus rotundus*. **Brasil- Med.**, v. 48, p. 38, 1934.

LINHART, S. B.; FLORES CRESPO, R.; MITCHELL, G. C. Control of vampire bats by means of an anticoagulant. **Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana. Pan American Sanitary Bureau**, v. 73, n. 2, p. 100–9, 1972. Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4262434>>.

LORD, R. D. Control of vampire bats. In: GREENHALL, A. M.; SCHMIDT, U. (Eds.); **Natural history of vampire bats**. p.215–226, 1988. CRC Press, Inc. Disponível em:
<<http://www.cabdirect.org/abstracts/19902207355.html;jsessionid=002CC8FEEB63069D998144B47AC3D16D?freeview=true>>.

MALLEWA, M.; FOOKS, A. R.; BANDA, D.; CHIKUNGWA, P.; MANKHAMBO, L.; MOLYNEUX, E.; MOLYNEUX, M. E.; SOLOMON, T. Rabies encephalitis in malaria-endemic area, Malawi, Africa. **Emerging infectious diseases**, v. 13, n. 1, p. 136–9, 2007. Disponível em:

<<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2725806&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

MARSTON, D. A.; HORTON, D. L.; NGELEJA, C.; HAMPSON, K.; MCELHINNEY, L. M.; BANYARD, A. C.; HAYDON, D.; CLEVELAND, S.; RUPPRECHT, C. E.; BIGAMBO, M.; FOOKS, A. R.; LEMBO, T. Ikoma lyssavirus, highly divergent novel lyssavirus in an African civet. **Emerging infectious diseases**, v. 18, n. 4, p. 664–7, 2012. Disponível em:

<<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3309678&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

MASSAD, E.; COUTINHO, F. A.; BURATTINI, M. N.; SALLUM, P. C.; LOPEZ, L. F. A mixed ectoparasite--microparasite model for bat-transmitted rabies. **Theoretical population biology**, v. 60, n. 4, p. 265–79, 2001. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11878829>>.

MATTOS, C. A. DE; MATTOS, C. C. DE; RUPPRECHT, C. E. Rhabdoviruses. In: FIELDS, B. N.; KNIPE, D. M.; HOWLEY, P. M.; et al. (Eds.); **Fields Virology**. 4th ed., p.1245–1278, 2001. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins.

MAYEN, F. Haematophagous bats in Brazil, their role in rabies transmission, impact on public health, livestock industry and alternatives to an indiscriminate reduction of bat population. **Journal of veterinary medicine. B, Infectious diseases and veterinary public health**, v. 50, n. 10, p. 469–72, 2003. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14720182>>.

MEBATION, T. Extensive attenuation of rabies virus by simultaneously modifying the dynein light chain binding site in the P protein and replacing Arg333 in the G protein. **Journal of virology**, v. 75, n. 23, p. 11496–502, 2001. Disponível em:

<<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=114736&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

MEBATION, T.; WEILAND, F.; CONZELMANN, K. K. Matrix protein of rabies virus is responsible for the assembly and budding of bullet-shaped particles and interacts with the transmembrane spike glycoprotein G. **Journal of virology**, v. 73, n. 1, p. 242–50, 1999. Disponível em:

<<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=103828&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

MESLIN, F. X.; KAPLAN, M. M. An overview of laboratory techniques in the diagnosis and prevention of rabies and in rabies research. In: MESLIN, F. X.; KAPLAN, M. M.; KOPROWSKI, H. (Eds.); **Laboratory techniques in rabies**. p.9–27, 1996. Geneva: World Health Organization.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim eletrônico da Secretaria de Vigilância em Saúde. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/ascom/svs_informa/index_esp_raiva.html>. Acesso em: 20/12/2012.

MITCHELL, G. C.; BURNS, R. J.; KOLZ, A. L. Rastreo del comportamiento nocturno de los murciélagos vampiros por radiotelemetria. **Tecnica Pecuaria en Mexico**, p. 47–56, 1973.

MORENO, J. A.; BAER, G. M. Experimental rabies in the vampire bat. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 29, n. 2, p. 254–9, 1980. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7369444>>.

MORIKAWA, V. M.; RIBEIRO, J.; BIONDO, A. W.; FELLINI, A.; BIER, D.; MOLENTO, M. B. Cat infected by a variant of bat rabies virus in a 29-year disease-free urban area of southern Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 45, n. 2, p. 255–256, 2012.

MOSCOSO, L. M.; CREMER, H.; SANES, J. R. Organization and reorganization of neuromuscular junctions in mice lacking neural cell adhesion molecule, tenascin-C, or fibroblast growth factor-5. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 18, n. 4, p. 1465–77, 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9454855>>.

MURPHY, F. A.; BAUER, S. P. Early street rabies virus infection in striated muscle and later progression to the central nervous system. **Intervirology**, v. 3, n. 4, p. 256–68, 1974. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4282379>>.

NEL, L. H. Mokola Virus: A brief review of the status quo. **Sixth SEARG meeting**. p.80–86, 2001. Lilongwe/Malawi.

OIE. Rabies. **Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals**., 2013. 26 p. Disponível em: <http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/2.01.13_RABIES.pdf>. Acesso em 15/11/2013.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION AND WORLD HEALTH ORGANIZATION. Elimination of neglected diseases and other poverty-related infections. **Anais 49th Directing Council. 61st session of the Regional Committee**, 2009. Washington DC. Disponível em: <[http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2009/CD49.R19 \(Eng.\).pdf](http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2009/CD49.R19%20(Eng.).pdf)>. .

PARKER, E. K.; DOWDA, H.; REDDEN, S. E.; TOLSON, M. W.; TURNER, N.; KEMICK, W. Bat rabies in South Carolina, 1970-90. **Journal of wildlife diseases**, v. 35, n. 3, p. 557–64, 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10479091>>.

PASSOS, E. DE C.; CARRIERI, M. L.; SILVA, M. M. S.; PEREIRA JR., R. G.; MELO, J. A. T. S.; MAULE, L. J. Vírus rábico isolado de morcego frugívoro (*Artibeus lituratus*), capturado em 1997 no município de Rio Claro, SP. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 36, n. 1, 1999. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia USP. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-95961999000100007&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>.

PICARD-MEYER, E.; BOREL, C.; MOINET, M.; SERVAT, A.; RASQUIN, P.; CLIQUET, F. Découverte d ' un Vespertilion de Natterer infecté par le Lyssavirus BBLV en Moselle en 2012 Isolation of the novel BBLV Lyssavirus in Natterer ' s bat in France. **Bulletin Epidémiologique Santé Animale - Alimentation**, p. 5–7, 2012.

PLOTKIN, S. A. Rabies. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 30, n. 1, p. 4–12, 2000. Disponível em: <http://cid.oxfordjournals.org/content/30/1/4.full?ijkey=95ab4e1b13f096abd2845b6ff73e0287d1c6ab84&keytype2=tf_ipsecsha>.

POUNDER, D. J. Rabies, lassaviruses and bats. **Scottish medical journal**, v. 48, n. 4, p. 99–101, 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14702840>>.

PYBUS, M. J. Rabies in insectivorous bats of western Canada, 1979 to 1983. **Journal of wildlife diseases**, v. 22, n. 3, p. 307–13, 1986. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3735577>>.

QUEIROZ, L. H.; CARVALHO, C. DE; BUSO, D. S.; FERRARI, C. I. DE L.; PEDRO, W. A. Perfil epidemiológico da raiva na região Noroeste do Estado de São Paulo no período de 1993 a 2007. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 1, p. 9–14, 2009. SBMT. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822009000100003&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>.

QUEIROZ, L. H.; FAVORETTO, S. R.; CUNHA, E. M. S.; CAMPOS, A. C. A.; LOPES, M. C.; CARVALHO, C. DE; IAMAMOTO, K.; ARAÚJO, D. B.; VENDITTI, L. L. R.; RIBEIRO, E. S.; PEDRO, W. A.; DURIGON, E. L. Rabies in southeast Brazil: a change in the epidemiological pattern. **Archives of virology**, v. 157, n. 1, p. 93–105, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22033596>>.

REGENMORTEL, M. H. V. VAN; FAUQUET, C. M.; BISHOP, D. H. L.; CARSTENS, E. B.; ESTES, M. K.; LEMON, S. M.; MANILOFF, J.; MAYO, M. A.; MCGEOCH, D. J.; PRINGLE, C. R.; WICKNER, R. B. Virus Taxonomy: Classification and Nomenclature of Viruses. **Seventh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses**. p.563–583, 2000. San Diego: Academic Press.

- ROEHE, P. M.; CUNHA, A. C.; RODRIGUES, R. R.; GONÇALVES, A. DE R.; RIBEIRO, C. L. G. Diagnóstico laboratorial de raiva no Rio Grande do Sul, Brasil. **Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana**, v. 102, n. 5, p. 464–475, 1987. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=WHOLIS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=12741&indexSearch=ID>>.
- ROLDAN, L. F.; WAHNFRIED, I. D.; KLEIN, D. A. Breve Abordagem Geológica das Províncias Espeleológicas do Brasil. Disponível em: <<http://www.redespeleo.org/artigodet.asp?txtid=77>>. Acesso em: 19/12/2013.
- ROSE, J. K.; WHITT, M. A. Rhabdoviridae: the viruses and their replication. In: B. N. FIELDS; D. M. KNIPE; P. M. HOWLEY; et al. (Eds.); **Fields Virology**. 4th ed., p.2849–2883, 2001. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins.
- RUDD, R. J.; SMITH, J. S.; YAGER, P. A.; ORCIARI, L. A.; TRIMARCHI, C. V. A need for standardized rabies-virus diagnostic procedures: effect of cover-glass mountant on the reliability of antigen detection by the fluorescent antibody test. **Virus research**, v. 111, n. 1, p. 83–8, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15896406>>.
- RUIZ, M.; CHÁVEZ, C. B. Rabies in Latin America. **Neurological research**, v. 32, n. 3, p. 272–7, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20406605>>.
- RUPPRECHT, C. E.; HANLON, C. A.; HEMACHUDHA, T. Rabies re-examined. **The Lancet infectious diseases**, v. 2, n. 6, p. 327–43, 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12144896>>.
- RUPPRECHT, C. E.; TURMELLE, A.; KUZMIN, I. V. A perspective on lyssavirus emergence and perpetuation. **Current opinion in virology**, v. 1, n. 6, p. 662–70, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22440925>>.
- SANCHES, A. W. D.; LANGOHR, I. M.; STIGGER, A. L.; BARROS, C. S. L. Doenças do sistema nervoso central em bovinos no Sul do Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 20, n. 3, p. 113–118, 2000. Colégio Brasileiro de Patologia Animal. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-736X2000000300005&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>.
- SCHNEIDER, M. C. **Estudo de avaliação sobre área de risco para a raiva no Brasil**, 1990. Fundação Oswaldo Cruz.
- SCHNEIDER, M. C. Epidemiological situation of human rabies transmission by bats in Brazil. **Expert consultation on the attention of persons exposed to rabies by vampire bats**. p.1–8, 1991. Washington DC: PAHO/WHO.
- SCHNEIDER, M. C.; BELOTTO, A.; ADÉ, M. P.; et al. Current status of human rabies transmitted by dogs in Latin America. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, n. 9, p. 2049–2063, 2007. Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz. Disponível em: <http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2007000900013&lng=en&nrm=iso&tlng=en>.

SÉTIEN, A. A.; BROCHIER, B.; TORDO, N.; DE PAZ, O.; DESMETTRE, P.; PÉHARPRÉ, D.; PASTORET, P. P. Experimental rabies infection and oral vaccination in vampire bats (*Desmodus rotundus*). **Vaccine**, v. 16, n. 11-12, p. 1122–6, 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9682368>>.

SMITH, J. S. New aspects of rabies with emphasis on epidemiology, diagnosis, and prevention of the disease in the United States. **Clinical microbiology reviews**, v. 9, n. 2, p. 166–76, 1996. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=172889&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

SODRÉ, M. M.; GAMA, A. R. DA; ALMEIDA, M. F. DE. Updated list of bat species positive for rabies in Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 52, n. 2, p. 75–81, 2010. Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652010000200003&lng=en&nrm=iso&tlng=en>.

STEECE, R.; ALTENBACH, J. S. Prevalence of rabies specific antibodies in the Mexican free-tailed bat (*Tadarida brasiliensis mexicana*) at Lava Cave, New Mexico. **Journal of wildlife diseases**, v. 25, n. 4, p. 490–6, 1989. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2681843>>.

STREICKER, D. G.; RECUENCO, S.; VALDERRAMA, W.; GOMEZ BENAVIDES, J.; VARGAS, I.; PACHECO, V.; CONDORI CONDORI, R. E.; MONTGOMERY, J.; RUPPRECHT, C. E.; ROHANI, P.; ALTIZER, S. Ecological and anthropogenic drivers of rabies exposure in vampire bats: implications for transmission and control. **Proceedings. Biological sciences / The Royal Society**, v. 279, n. 1742, p. 3384–92, 2012. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3396893&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

TENZIN; DHAND, N. K.; WARD, M. P. Patterns of rabies occurrence in Bhutan between 1996 and 2009. **Zoonoses and public health**, v. 58, n. 7, p. 463–71, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21843156>>.

TEPSUMETHANON, V.; LUMLERTDACHA, B.; MITMOONPITAK, C.; FAGEN, R.; WILDE, H. Fluorescent antibody test for rabies: prospective study of 8,987 brains. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 25, n. 6, p. 1459–61, 1997. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9431394>>.

TORDO, N. Characteristics and molecular biology of the rabies virus. In: MESLIN, F. X.; KAPLAN, M. M.; KOPROWSKI, H. (Eds.); **Laboratory techniques in rabies**. 4th ed., p.28–45, 1996. Geneva: World Health Organization.

TORDO, N.; POCH, O. Structure of rabies virus. In: CAMPBELL, J. B.; CHARLTON, K. M. (Eds.); **Rabies**. p.25–45, 1988. Boston: Kluwer Academic Publishers.

TORDO, N.; POCH, O.; ERMINE, A.; KEITH, G. Primary structure of leader RNA and nucleoprotein genes of the rabies genome: segmented homology with VSV. **Nucleic acids research**, v. 14, n. 6, p. 2671–83, 1986. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=339690&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

TORRES, S. A transmissão da raiva dos herbívoros pelos morcegos hematófagos da família Desmodontidae. **Revista do Departamento Nacional da Produção Animal**, v. 1, n. 2-3-4, p. 165–185, 1934.

TRIMARCHI, C. V.; DEBBIE, J. G. Naturally occurring rabies virus and neutralizing antibody in two species of insectivorous bats of new york state. **Journal of wildlife diseases**, v. 13, n. 4, p. 366–9, 1977. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24228955>>.

TRIMARCHI, C. V.; SMITH, J. S. Diagnostic Evaluation. In: A. C. JACKSON; H. W. WUNNER (Eds.); **Rabies**. p.307–343, 2002. London: Elsevier Science.

TSIANG, H.; CECCALDI, P. E.; LYCKE, E. Rabies virus infection and transport in human sensory dorsal root ganglia neurons. **The Journal of general virology**, v. 72, p. 1191–1194, 1991. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2033395>> .

TUFFEREAU, C.; BÉNÉJEAN, J.; BLONDEL, D.; KIEFFER, B.; FLAMAND, A. Low-affinity nerve-growth factor receptor (P75NTR) can serve as a receptor for rabies virus. **The EMBO journal**, v. 17, n. 24, p. 7250–9, 1998. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1171071&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

TURMELLE, A. S.; JACKSON, F. R.; GREEN, D.; MCCRACKEN, G. F.; RUPPRECHT, C. E. Host immunity to repeated rabies virus infection in big brown bats. **The Journal of general virology**, v. 91, n. Pt 9, p. 2360–6, 2010. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3052523&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

VELASCO-VILLA, A.; REEDER, S. A.; ORCIARI, L. A.; YAGER, P. A.; FRANKA, R.; BLANTON, J. D.; ZUCKERO, L.; HUNT, P.; OERTLI, E. H.; ROBINSON, L. E.; RUPPRECHT, C. E. Enzootic rabies elimination from dogs and reemergence in wild terrestrial carnivores, United States. **Emerging infectious diseases**, v. 14, n. 12, p. 1849–54, 2008. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2634643&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

VOIGT, C. C.; KELM, D. H. Host preference of the common vampire bat (*Desmodus rotundus*; *Chiroptera*) assessed by stable isotopes. **Journal of Mammalogy**, v. 87, n. 1, p. 1–6, 2006. American Society of Mammalogists. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1644/05-MAMM-F-276R1.1>>.

WELLS, C. W. The control of rabies in Malaya through compulsory mass vaccination of dogs. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 10, n. 5, p. 731–42, 1954. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2542160&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

WHITBY, J. E.; JOHNSTONE, P.; PARSONS, G.; KING, A. A.; HUTSON, A. M. Ten-year survey of British bats for the existence of rabies. **The Veterinary record**, v. 139, n. 20, p. 491–3, 1996. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8950819>>.

WILKINSON, G. S. Social organization and behavior. In: A. M. Greenhall; U. Schmidt (Eds.); **Natural history of vampire bats**. p.85–97, 1988. Boca Raton.

WINDSOR, R. S. Relating national veterinary services to the country's livestock industry: case studies from four countries--Great Britain, Botswana, Perú, and Vietnam. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 969, p. 39–47, 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12381561>>.

WINKLER, W. G. Airbone rabies. In: G. M. BAER (Ed.); **The natural history of rabies**. p.115–121, 1975. New York: Academic Press.

WOODROFFE, R.; DONNELLY, C. A.; JENKINS, H. E.; JOHNSTON, W. T.; COX, D. R.; BOURNE, F. J.; CHEESEMAN, C. L.; DELAHAY, R. J.; CLIFTON-HADLEY, R. S.; GETTINBY, G.; GILKS, P.; HEWINSON, R. G.; MCINERNEY, J. P.; MORRISON, W. I. Culling and cattle controls influence tuberculosis risk for badgers. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 103, n. 40, p. 14713–7, 2006. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1586183&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Expert Consultation on rabies. **World Health Organization technical report series**, v. 931, p. 1–88, back cover, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16485446>>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Expert Consultation on rabies. **World Health Organization technical report series**, v. 982, p. 1–139, back cover, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24069724>>.

WUNNER, W. H. The chemical composition and molecular structure of rabies viruses. In: G. M. Baer (Ed.); **The Natural History of Rabies**. p.31–67, 1991. Boca Raton: CRC Press, Inc.

WUNNER, W. H. Rabies virus. In: A. C. JACKSON; W. H. WUNNER (Eds.); **Rabies**. 2nd ed., p.23–68, 2007. San Diego: Academic Press.

WUNNER, W. H.; DIETZSCHOLD, B.; SMITH, C. L.; LAFON, M.; GOLUB, E.
Antigenic variants of CVS rabies virus with altered glycosylation sites. **Virology**, v.
140, n. 1, p. 1–12, 1985. Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3966297>>.