

## DESAFIOS E AVANÇOS NA SAÚDE PÚBLICA: UMA ANÁLISE DA RAIVA

Pedro Fechine Honorato<sup>1</sup>, Dhiego Alves de Lacerda<sup>1</sup>, Celine Souza de Menezes Sá<sup>2</sup>, Eryclys Abreu de Lira<sup>1</sup>, Francisca Evelyn Abreu de Lira<sup>3</sup>, Renata Braga Vale<sup>1</sup>, Ubiraídy de Andrade Isidorio<sup>1</sup>



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n11p1861-1873>

Artigo recebido em 30 de Agosto e publicado em 22 de Novembro de 2024

### ARTIGO DE REVISÃO

#### RESUMO

A raiva humana, uma zoonose viral causada pelo *Rabies virus* (RABV), do gênero *Lyssavirus* e da família *Rhabdoviridae*, representa um grave desafio de saúde pública, especialmente em países em desenvolvimento. A doença é quase sempre fatal após o aparecimento dos sintomas, mesmo com os avanços na profilaxia e tratamento. Este estudo realiza uma revisão sobre a epidemiologia, transmissão, profilaxia e novas terapias para a raiva, com o objetivo de atualizar as informações disponíveis e explorar novas abordagens terapêuticas e de saúde pública. A pesquisa, realizada em junho de 2024, foi conduzida através das bases de dados BVS, *PubMed*, *SciELO*, *Google Scholar* e *UpToDate*, abrangendo estudos publicados entre 2020 e 2024 em português, espanhol e inglês. Foram utilizados descritores como "Raiva", "Infecções por *Rhabdoviridae*" e "Vacina Antirrábica", resultando em 1882 estudos iniciais. Após uma triagem rigorosa, 300 artigos foram considerados elegíveis e 16 foram analisados em detalhe. A análise destacou a importância da vacinação em massa, do diagnóstico precoce e das estratégias de profilaxia na prevenção da doença. Apesar dos desafios, o fortalecimento dos programas de vigilância e a educação pública são cruciais para o controle da raiva, com avanços em vacinas e terapias trazendo uma perspectiva positiva para o futuro.

**Palavras-chave:** Raiva, Infecções por *Rhabdoviridae*, Vacina Antirrábica.

# CHALLENGES AND ADVANCES IN PUBLIC HEALTH: AN ANALYSIS OF ANGER

## ABSTRACT

Human rabies, a viral zoonosis caused by Rabies virus (RABV), of the genus Lyssavirus and family Rhabdoviridae, represents a serious public health challenge, especially in developing countries. The disease is almost always fatal after the onset of symptoms, despite advances in prophylaxis and treatment. This study reviews the epidemiology, transmission, prophylaxis, and new therapies for rabies, with the aim of updating the available information and exploring new therapeutic and public health approaches. The research, carried out in June 2024, was conducted through the BVS, PubMed, SciELO, Google Scholar, and UpToDate databases, covering studies published between 2020 and 2024 in Portuguese, Spanish, and English. Descriptors such as "Rabies", "Rhabdoviridae Infections", and "Rabies Vaccine" were used, resulting in 1882 initial studies. After rigorous screening, 300 articles were considered eligible and 16 were analyzed in detail. The analysis highlighted the importance of mass vaccination, early diagnosis and prophylaxis strategies in preventing the disease. Despite the challenges, strengthening surveillance programs and public education are crucial for rabies control, with advances in vaccines and therapies offering a positive outlook for the future.

**Keywords:** Rabies, *Rhabdoviridae* Infections, Rabies Vaccine.

**Instituição afiliada** – Centro Universitário Santa Maria (UNIFSM)<sup>1</sup>, Instituto Federal da Paraíba (IFPB)<sup>2</sup>, Centro Educacional de Patos (UNIFIP)<sup>3</sup>.

**Autor correspondente:** Pedro Fechine Honorato [hpedrofechine@gmail.com](mailto:hpedrofechine@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## INTRODUÇÃO

A raiva humana é uma zoonose viral causada pelo *Rabies virus* (RABV), que pertence ao gênero *Lyssavirus* e à família *Rhabdoviridae*. A transmissão do vírus ocorre principalmente através da saliva de animais infectados, sendo os cães os principais transmissores. A menção mais antiga da raiva está registrada no Código Babilônico de Eshnunna, datado de mais de 4000 anos (2300 a.C.), e também foi descrita por Aristóteles no século IV a.C. (Hampson *et al.*, 2015). Na Índia, o conhecimento sobre a raiva remonta ao período védico (1500-500 a.C.), sendo mencionada na antiga escritura Atharvaveda (Kumar *et al.*, 2023).

A transmissão da raiva para seres humanos pela saliva de animais infectados foi demonstrada por Zinke em 1804. Em 1881, Pasteur comprovou o neurotropismo do vírus da raiva e, em 1885, desenvolveu a primeira vacina antirrábica, administrada com sucesso a Joseph Meister. Em 1903, Remlinger e Riffat-Bay identificaram o vírus da raiva, e em 1958, Kissling foi pioneiro no cultivo do vírus em cultura de tecidos. A partir da década de 1940, o vírus começou a se disseminar entre raposas na Europa, intensificando o controle da doença no continente (Alves *et al.*, 2023; Kumar *et al.*, 2023).

A raiva permanece um grave problema de saúde pública, especialmente em países em desenvolvimento, causando cerca de 60 mil mortes anuais (Devleesschauwer *et al.*, 2016; Hampson *et al.*, 2019; Jackson, 2016; Knobel *et al.*, 2005; Veloso *et al.*, 2011). No Brasil, apesar dos avanços na vacinação de cães e gatos, a doença ainda preocupa. Entre 2010 e 2020, houve casos esporádicos, principalmente na região Norte, onde a transmissão por morcegos hematófagos é uma das principais ameaças. Campanhas de vacinação em massa têm reduzido a incidência, mas surtos ocasionais ainda representam um desafio para a saúde pública (Brasil, 2020).

A raiva, ainda prevalente em 122 países onde a raiva canina é endêmica, continua a matar entre 60.000 e 125.000 pessoas anualmente, principalmente crianças menores de 15 anos na África e Ásia (Hampson *et al.*, 2015). O RABV afeta todos os mamíferos e é endêmico em muitos países, exceto em ilhas como Austrália e Antártica (Kumar *et al.*, 2023). Diversas variantes do vírus da família *Rhabdoviridae* são

responsáveis pela raiva, sendo o vírus clássico da raiva o mais prevalente em humanos (Hampson *et al.*, 2019; Jackson, 2016; Knobel *et al.*, 2005; Veloso *et al.*, 2011).

O RABV é um patógeno multi-hospedeiro, afetando todos os animais de sangue quente, como cães, carnívoros selvagens como raposas, chacais, lobos e mangustos, além de guaxinins, texugos e morcegos, que são os principais reservatórios naturais do vírus e uma fonte importante de infecção humana (Kumar *et al.*, 2023). Na América Latina e no Brasil, o RABV é o único vírus presente e expressa-se em 12 variantes antigênicas de acordo com os hospedeiros naturais (Pinto *et al.*, 2021).

A transmissão ocorre principalmente por animais selvagens, como morcegos, guaxinins, gambás e raposas, bem como por cães e gatos domésticos não vacinados, que também correm risco de adquirir a raiva. A infecção em humanos ocorre pela inoculação do vírus presente na saliva de animais infectados através de lambeduras, arranhaduras e mordeduras, com o vírus se multiplicando no sistema nervoso central (SNC) após a entrada no organismo (Rupprecht *et al.*, 2002; Zhang *et al.*, 2023).

O tropismo e a disseminação do vírus são características marcantes da raiva, com os *Lyssavirus* mostrando predileção pelo tecido neural. Tropismo, nesse contexto, refere-se à afinidade específica do vírus da raiva pelo sistema nervoso central (SNC), indicando sua preferência e capacidade para infectar e se multiplicar nas células nervosas. O vírus se liga aos receptores nicotínicos de acetilcolina nas células musculares e entra nas células nervosas, migrando centralmente através dos nervos periféricos até alcançar o cérebro e afetar áreas como o diencéfalo, hipocampo e tronco cerebral (Jackson *et al.*, 2016; Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus, 2024; Warrell e Warrell, 2004; Hemachudha *et al.*, 2002).

A profilaxia é a única forma eficaz de prevenção, realizada antes ou após o contato com um animal rábico. Apesar de eficazes, a profilaxia pré e pós-exposição enfrentam desafios devido ao acesso limitado e atrasos na aplicação, resultando em um grande número de mortes anuais (Conceição e Abreu, 2020; Jackson *et al.*, 2016). No Brasil, as campanhas de vacinação reduziram os casos de raiva transmitida por cães, mas ainda ocorrem casos transmitidos por animais silvestres, indicando uma mudança no perfil epidemiológico (Devleeschauwer *et al.*, 2016; Wada *et al.*, 2011).

Os ciclos de transmissão da raiva humana são divididos em quatro: urbano, rural,

silvestre aéreo e silvestre terrestre. No ciclo urbano, os principais transmissores são cães e gatos, enquanto no ciclo silvestre, os morcegos são os principais reservatórios. O período de incubação varia, sendo em humanos de 45 dias em média, mas podendo durar anos. Os primeiros sintomas são inespecíficos, evoluindo rapidamente para sinais neurológicos graves e morte (Brasil, 2005).

A confirmação de casos de raiva é feita por critérios laboratoriais ou clínico-epidemiológicos, incluindo a detecção de anticorpos específicos, técnicas de imunofluorescência direta, isolamento do vírus e PCR. O critério clínico-epidemiológico envolve a observação de exposição a uma fonte de infecção e sintomas compatíveis (Vargas, 2020).

Este trabalho propõe uma revisão integrativa sobre a raiva, abordando epidemiologia, transmissão, profilaxia pré e pós-exposição e alternativas terapêuticas em desenvolvimento. O objetivo é fornecer informações relevantes para a prática clínica na prevenção e tratamento da raiva, além de discutir as perspectivas futuras na área.

A compreensão detalhada da epidemiologia e do manejo da raiva é crucial para o desenvolvimento de estratégias eficazes de prevenção e controle. A profilaxia pré e pós-exposição continua a ser um pilar fundamental na proteção contra a doença, e a revisão das alternativas terapêuticas emergentes pode contribuir para avanços na eficácia do tratamento e na redução das taxas de mortalidade.

## METODOLOGIA

A presente revisão integrativa da literatura teve como objetivo explorar a abordagem integrada dos estudos sobre a raiva, adotando uma perspectiva ampla e abrangente. A pesquisa, realizada em junho de 2024, envolveu fontes em português, espanhol e inglês, e utilizou bases de dados como o Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde, *US National Library of Medicine (PubMed)*, *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, *Google Scholar* e a plataforma *UpToDate*. Para a seleção dos estudos, foram empregados Descritores em Ciências da Saúde (DECs) relacionados à raiva, como "Raiva", "Infecções por *Rhabdoviridae*", "Vacina Antirrábica", e na *Medical Subject Headings (MeSH)*: "*Rabies*", "*Rhabdoviridae Infections*", "*Rabies Vaccine*", utilizando o operador booleano "AND" para o cruzamento dos descritores.



Como as abordagens integradas na prevenção, diagnóstico e tratamento da raiva podem contribuir para a melhoria das estratégias de controle da doença e a redução da sua incidência global? Esta questão orienta a análise dos resultados e a discussão sobre as estratégias de controle da raiva. A investigação sobre como essas abordagens podem aprimorar as práticas atuais e promover uma redução significativa na incidência da doença é fundamental para desenvolver recomendações práticas e eficazes, que visem não apenas a prevenção e o tratamento, mas também a implementação de políticas de saúde pública mais eficazes em diferentes contextos globais.

A revisão abrangeu estudos experimentais e observacionais, incluindo ensaios clínicos randomizados, estudos de caso-controle e estudos de coorte, realizados em seres humanos no período de 2020 a 2024. Os critérios de inclusão foram rigorosamente definidos, exigindo que os artigos fossem redigidos em inglês, espanhol ou português, abordassem aspectos relevantes sobre a raiva, tivessem resumos disponíveis nas bases de dados e disponibilizassem o texto completo online.

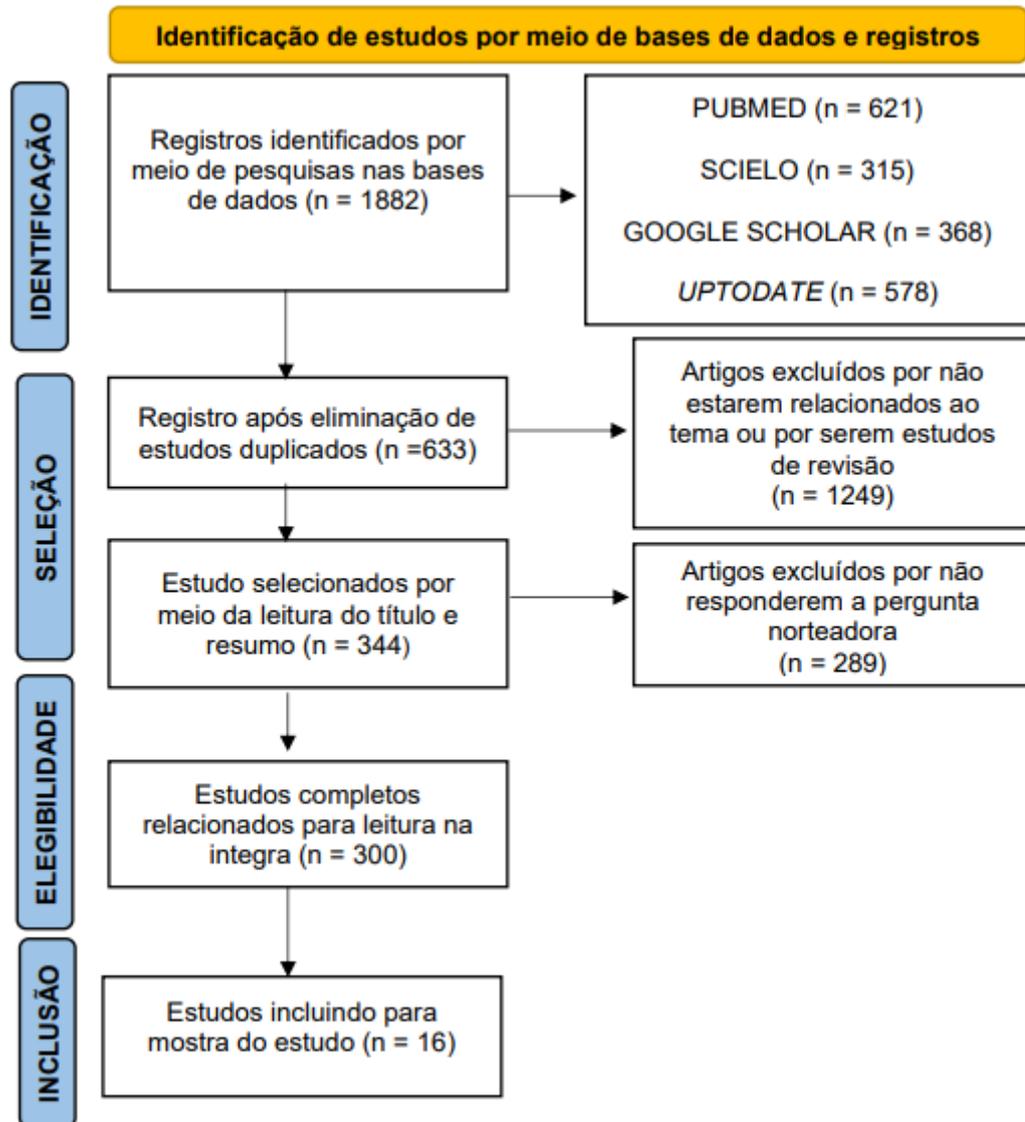
Inicialmente, a busca resultou em um total de 1882 estudos, dos quais 2107 foram excluídos por não atenderem aos critérios estabelecidos. Após a seleção criteriosa, 633 artigos foram considerados elegíveis para análise subsequente, proporcionando uma base sólida para compreensão da raiva e seus aspectos relacionados em seres humanos.

Para assegurar a qualidade e relevância dos artigos incluídos, foram excluídos cuidadosamente artigos duplicados, teses, cartas ao editor e textos incompletos. Além disso, foram descartados estudos que não abordavam diretamente a raiva em humanos ou que não estavam alinhados com os objetivos propostos pela revisão integrativa. Esse processo rigoroso de seleção resultou em uma amostra de 300 artigos considerados para análise mais aprofundada, proporcionando uma base confiável para as investigações conduzidas no contexto da raiva.

Após a leitura dos títulos e resumos, 16 artigos foram selecionados para leitura na íntegra e inclusão na revisão integrativa. Esses estudos contemplaram diferentes metodologias, incluindo pesquisas transversais, revisões sistemáticas, coortes e ensaios clínicos randomizados, apresentando informações qualitativas e descritivas. A análise abrangente desses artigos permitiu uma compreensão mais aprofundada da raiva e suas

diversas facetas, fornecendo dados valiosos para a prática clínica e para o avanço do conhecimento nessa área.

Imagem 1: Fluxograma representativo da varredura nas bases de dados.



Fonte: Autor, 2024.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A raiva é uma doença zoonótica que afeta mamíferos, incluindo humanos, e é especialmente prevalente na Ásia e África (Silva *et al.*, 2020). A Índia representa um terço dos casos globais, enquanto em muitas áreas da África, a raiva é subnotificada

devido à falta de vigilância (Ferreira *et al.*, 2021). A doença gera um custo anual de US\$ 8,6 bilhões (Martins *et al.*, 2022). Nos Estados Unidos, a transmissão da raiva por morcegos é alta, com 29 espécies em mais de 47 estados, mas o país está livre da raiva canina (Carvalho *et al.*, 2021). Na América Latina, a raiva está presente em países como México, Uruguai, Panamá, Argentina e Brasil, com aumento da transmissão por morcegos hematófagos (Oliveira *et al.*, 2023).

No Brasil, no período de 2010 a 2021, houve 40 casos de raiva humana, metade transmitida por morcegos (Santos *et al.*, 2023). Em 2018, ocorreu um surto no Pará que envolveu dez pessoas infectadas por morcegos (Almeida *et al.*, 2020). Em 2021, uma criança morreu no Maranhão após ser mordida por uma raposa (Lopes *et al.*, 2022). A raiva humana transmitida por cães no Brasil tem diminuído devido a políticas públicas e campanhas de vacinação, porém a raiva transmitida por mamíferos silvestres ainda é uma problemática relevante, especialmente nas regiões Norte e Nordeste do país (Pereira *et al.*, 2023). Na América Latina, a redução nos casos de raiva humana deve-se ao controle da raiva canina. Entretanto, a raiva transmitida por animais silvestres, como morcegos, tem aumentado (Gomes *et al.*, 2023). Já em países como os Estados Unidos, a raiva humana é rara, geralmente envolvendo animais silvestres (Martins *et al.*, 2022).

Entre 2000 e 2017, o Brasil registrou 188 casos de raiva humana, principalmente no Nordeste (Costa *et al.*, 2020). Em 2017, todos os casos foram atribuídos a variantes do morcego *Desmodus rotundus*, refletindo o impacto das campanhas de vacinação, apesar de surtos esporádicos (Carvalho *et al.*, 2021). De 2012 a 2022, foram identificados 40 casos de raiva humana no Brasil, com um surto notável em 2018 no Pará (Oliveira *et al.*, 2023). Morcegos foram responsáveis por 57,5% dos casos, influenciados por mudanças ambientais (Ferreira *et al.*, 2021). A determinação da variante viral é crucial para o entendimento epidemiológico e vigilância (Santos *et al.*, 2023).

A raiva pode ser transmitida por quatro ciclos epidemiológicos distintos: aéreo, silvestre, rural e urbano, todos inter-relacionados e facilitadores da disseminação do vírus (Almeida *et al.*, 2020). O ciclo urbano, enfatizado pela proximidade entre animais domésticos como cães e gatos e seres humanos, além de morcegos, destaca-se como um importante vetor de infecção, especialmente em áreas onde cães não vacinados são predominantes (Carvalho *et al.*, 2021). No ciclo aéreo, tanto morcegos hematófagos

quanto não hematófagos desempenham um papel crucial na propagação do vírus (Lopes *et al.*, 2022). Em regiões como os Estados Unidos, onde a vacinação canina é comum, a raiva humana geralmente é transmitida por animais silvestres como morcegos, guaxinins, gambás e raposas (Gomes *et al.*, 2023).

O ciclo silvestre envolve canídeos silvestres, primatas não humanos (PNH) e outros animais, incluindo capivaras, que também podem ser transmissores do vírus da raiva (Pereira *et al.*, 2023). O ciclo rural é caracterizado pela infecção de animais de produção como equinos, caprinos, ovinos, suínos e bovinos, sendo o morcego hematófago *Desmodus rotundus* o principal agente transmissor (Santos *et al.*, 2023). A infecção geralmente ocorre pela mordida de um animal infectado, com a saliva carregando o vírus penetrando em feridas (Almeida *et al.*, 2020). Globalmente, mordidas de cães são a fonte mais comum de infecção, enquanto nos Estados Unidos, devido à alta taxa de vacinação, as infecções humanas são mais frequentemente associadas a animais silvestres (Martins *et al.*, 2022).

Após a inoculação, o vírus replica-se nas células musculares ou epiteliais antes de atingir o sistema nervoso central (SNC), onde se replica e se espalha para outros órgãos, incluindo glândulas salivares, onde é excretado (Carvalho *et al.*, 2021). Os primeiros sintomas incluem dor neuropática no local da agressão, seguida por fraqueza e, em casos não tratados, morte dentro de 7 a 10 dias após o início dos sintomas (Gomes *et al.*, 2023). A Índia exemplifica um país onde a raiva persiste devido à alta população de cães não vacinados, resultando em aproximadamente 20.000 mortes anuais, subestimadas devido à subnotificação e à falta de comprometimento governamental na erradicação da doença (Ferreira *et al.*, 2021).

O Programa Nacional de Profilaxia da Raiva (PNPR) foi estabelecido no Brasil em 1973 com o objetivo de reduzir os casos de raiva humana através do controle da zoonose em animais domésticos e da profilaxia em indivíduos expostos ao vírus rábico (Lopes *et al.*, 2022). O programa inclui campanhas anuais de vacinação antirrábica canina e felina realizadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS), focadas na prevenção da raiva no ciclo urbano de transmissão (Santos *et al.*, 2023). Em estados como São Paulo, a vacinação rotineira continua, enquanto as campanhas são suspensas devido à ausência de casos humanos desde 1997 e em animais desde 1998 (Martins *et al.*, 2022).



Além das ações no ciclo urbano, o PNPR estende suas estratégias ao controle da raiva em animais silvestres e herbívoros, como morcegos e bovinos, através de programas específicos como o Programa Nacional de Controle da Raiva dos Herbívoros (PNCRH) (Carvalho *et al.*, 2021). Esses programas incluem vigilância epidemiológica, vacinação orientada e educação ambiental para reduzir a circulação do vírus em populações animais vulneráveis (Oliveira *et al.*, 2023).

A profilaxia antirrábica humana é crucial para indivíduos expostos ao vírus, dividindo-se em pré-exposição (PrEP) e pós-exposição (PEP) (Gomes *et al.*, 2023). A PrEP é recomendada para grupos de alto risco, como veterinários e trabalhadores rurais, e envolve uma série de vacinas seguidas de sorologia para verificar a resposta imunológica (Santos *et al.*, 2023). Em caso de exposição, a PEP inclui vacinação antirrábica e imunoglobulina antirrábica humana para bloquear a infecção antes que os sintomas se desenvolvam (Almeida *et al.*, 2020). Internacionalmente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda esquemas simplificados de PrEP com base em evidências epidemiológicas, visando áreas com alta prevalência de raiva e acesso limitado à PEP (Carvalho *et al.*, 2021). Estudos indicam que regimes de vacinação mais curtos podem ser igualmente eficazes, reduzindo custos e aumentando a acessibilidade à profilaxia pré-exposição (Ferreira *et al.*, 2021).

Em busca de métodos mais eficazes, estão sendo estudadas vacinas atenuadas que podem induzir imunidade duradoura com uma única dose, representando avanços significativos na prevenção da raiva em populações (Martins *et al.*, 2022). Essas inovações prometem melhorar a eficiência e a acessibilidade das estratégias de controle da raiva, fortalecendo a resposta global contra essa doença devastadora (Pereira *et al.*, 2023).

A raiva é uma doença viral devastadora que afeta o sistema nervoso central, com sintomas que incluem agitação extrema, hipersensibilidade à luz e ruídos, evoluindo para encefalite progressiva e quase sempre fatal (Santos *et al.*, 2023). A prevenção pós-exposição, por meio da administração rápida de vacinas e imunoglobulinas, é a única estratégia eficaz para evitar o desenvolvimento da doença após a exposição ao vírus rábico (Gomes *et al.*, 2023). Os esforços para desenvolver tratamentos específicos para a raiva têm enfrentado desafios significativos. O Protocolo de Milwaukee, adaptado



posteriormente como Protocolo de Recife no Brasil, representou tentativas controversas de tratar a doença em estágios avançados (Oliveira *et al.*, 2023). Embora tenha havido casos raros de sobrevivência com esse protocolo, a maioria dos pacientes ainda enfrenta uma alta taxa de mortalidade (Carvalho *et al.*, 2021).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A raiva continua sendo uma séria preocupação de saúde pública global, com impactos significativos em áreas especialmente vulneráveis da Ásia, África e América Latina. A persistência da doença, mesmo com avanços em vacinação e controle, destaca a necessidade contínua de vigilância rigorosa e estratégias eficazes de prevenção e tratamento. A abordagem integrada de profilaxia pré e pós-exposição, aliada a esforços para entender e mitigar os diferentes ciclos de transmissão, são fundamentais para reduzir a carga da raiva e melhorar a saúde comunitária em todo o mundo.

Avanços recentes em pesquisa terapêutica oferecem esperança para o futuro, com potenciais tratamentos que visam não apenas prevenir a propagação do vírus, mas também melhorar as taxas de sobrevivência em casos graves. No entanto, desafios como a acessibilidade e a eficácia dessas intervenções continuam sendo obstáculos importantes. Investimentos contínuos em pesquisa e desenvolvimento são cruciais para transformar essas promessas em realidade e fortalecer a capacidade global de responder eficazmente à raiva, mitigando seu impacto devastador na saúde pública e na qualidade de vida das populações afetadas.

## REFERÊNCIAS

ALVES, Leilane Nascimento et al. INQUÉRITO EPIDEMIOLÓGICO SOBRE A COBERTURA VACINAL ANTIRRÁBICA HUMANA, CONHECIMENTO SOBRE A RAIVA E FATORES DE RISCO DE AQUISIÇÃO DO VÍRUS RÁBICO (LYSSAVIRUS, RHABDOVIRIDAE) ENTRE PROFISSIONAIS DA SAÚDE: MÉDICOS-VETERINÁRIOS, BIÓLOGOS E ZOOTECNISTAS. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 1, n. 2, p. 317-336, 2023.

BAKER, Henry J. et al. Rabies: who should care?. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 261, n. 4, p. 592-596, 2023.



BASTOS, Victor et al. Neuroimmunology of rabies: New insights into an ancient disease. **Journal of Medical Virology**, v. 95, n. 10, p. e29042, 2023.

BRASIL. **Ministério da Saúde**. *Situação Epidemiológica da Raiva no Brasil: 2010 a 2020*. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br>. Acesso em: 14 set. 2024.

ČERNE, Danijela et al. Descoberta de um novo lyssavirus de morcego em um morcego de dedos longos (*Myotis capaccinii*) da Eslovênia. **PLoS doenças tropicais negligenciadas**, v. 17, n. 6, p. e0011420, 2023.

CONCEIÇÃO, Paulo; ABREU, Cândida. Human rabies: optimization of prevention and paths towards the cure. **Acta Medica Portuguesa**, vol. 34 (11), p. 767-773, 2020.

DE SOUZA SILVA, Anita et al. Aspectos epidemiológicos da raiva: Estudo descritivo. **Pubvet**, v. 16, p. 197, 2022.

DE SOUZA SILVA, Anita et al. TRANSMISSÃO DA RAIVA HUMANA SEGUNDO A REGIÃO BRASILEIRA E VARIANTE GENÉTICA ENVOLVIDA TRANSMISSION OF HUMAN RABIES ACCORDING TO THE BRAZILIAN REGION AND GENETIC VARIANTS INVOLVED. **Licença Creative Commons Interfaces Científicas: contribuições em saúde, educação e humanas da Thesis**, 2024.

DEVLEESSCHAUWER, Brecht et al. Epidemiology, impact and control of rabies in Nepal: a systematic review. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 10, n. 2, p. e0004461, 2016.

DUARTE, Naylê Francelino Holanda et al. Epidemiologia da raiva humana no estado do Ceará, 1970 a 2019. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 30, p. e2020354, 2021.

HAMPSON, K. et al. Estimating the global burden of endemic canine rabies. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 4, p. e0003709, 2015.

HEMACHUDHA, Pasin; HEMACHUDHA, Thiravat. Rabies: Presentation, case management and therapy. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 424, p. 117413, 2021.

JACKSON AC. Efeitos diabólicos da encefalite rábica. **Revista de neurovirologia**, 2016; 22: 8-13.

JIN J. Raiva. **JAMA**, 2023; 329(4):350.

KNOBEL, Darryn L. et al. Re-evaluating the burden of rabies in Africa and Asia. **Bulletin of the World health Organization**, v. 83, p. 360-368, 2005.

KUMAR, Anil et al. Canine rabies: an epidemiological significance, pathogenesis, diagnosis, prevention, and public health issues. **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, v. 97, p. 101992, 2023.

LACY, Marian; PHASUK, Nonthapan; SCHOLAND, Stephen J. Human Rabies Treatment—From Palliation to Promise. **Viruses**, v. 16, n. 1, p. 160, 2024.



- PINTO, Caroline Carvalho et al. Perfil Epidemiológico da Raiva Humana na Região Norte do Estado do Pará durante o período de 2000 a 2019. **Saúde Coletiva (Barueri)**, v. 11, n. 67, p. 6937-6948, 2021.
- RUPPRECHT, Charles E.; HANLON, Cathleen A.; HEMACHUDHA, Thiravat. Raiva reexaminada. **The Lancet doenças infecciosas**, v. 2, n. 6, p. 327-343, 2002.
- SANTOS, Milane Ribeiro; SILVY, Rebeca Ribeiro; RIBEIRO, Laryssa Freitas. Ocorrências de Raiva Humana por Unidades Federadas do Brasil entre 2012 à 2022. **Revista GeTeC**, v. 12, n. 42, 2023.
- SCOTT, Terence Peter; NEL, Louis Hendrik. Rabies Prophylactic and Treatment Options: An in vitro study of siRNA-and aptamer-based therapeutics. **Viruses**, v. 13, n. 5, p. 881, 2021.
- VARGAS, Alexander. Perfil epidemiológico da Raiva Humana no Brasil, 2000–2017. 2020.
- VELOSO, Rejane Dias et al. Perfil epidemiológico do atendimento antirrábico humano em Porto Alegre, RS, Brasil. **Ciência & saúde coletiva**, v. 16, p. 4875-4884, 2011.
- WADA, M. Y. et al. Perfil epidemiológico dos casos de raiva humana no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 2, p. 135-140, 2011.
- WARRELL, M. J.; WARRELL, D. A. Rabies and other lyssavirus diseases. **The Lancet**, v. 363, n. 9413, p. 959-969, 2004.
- ZHANG, Boyue et al. TRIM25 suppresses rabies virus fixed HEP-flury strain production by activating RIG-1-mediated type I interferons. **Genes**, v. 14, n. 8, p. 1555, 2023.