



DOI: <https://doi.org/10.58871/ed.academic18092023.15>

**ATUALIZAÇÕES SOBRE OS EFEITOS DO USO DO PROTOCOLO DE
MILWAUKEE NO TRATAMENTO DA RAIVA EM HUMANOS: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA**

**UPDATES ON THE EFFECTS OF THE USE OF THE MILWAUKEE PROTOCOL
IN THE TREATMENT OF RABBIT IN HUMANS: AN INTEGRATIVE REVIEW**

VANESSA DE OLIVEIRA E SILVA

Graduanda em Medicina pela Universidade Federal de Campina Grande - UFCG

JAKSSIEL LOPES DE ARAÚJO

Graduando em Medicina pela Universidade Potiguar - UNP

VALTER AUGUSTO DE BARROS FILHO

Graduando em Medicina pela Universidade Federal de Campina Grande - UFCG

JACINTA LÍCIA FERNANDES DA SILVA

Graduanda em Medicina pela Universidade Potiguar - UNP

GEOVANE SILVA DA COSTA

Graduando em Medicina pela Universidade Potiguar - UNP

MARIA EDUARDA AIRES SOUTO

Graduanda em Medicina pela Universidade Potiguar - UNP

VITÓRIA SILVESTRE FONTES DE PAIVA

Graduanda em Medicina pela Universidade Potiguar - UNP

LARA LAYS SILVA DA COSTA

Graduanda em Medicina pela Universidade Potiguar - UNP

CARLOS ANDRÉ SOUTO SILVA

Graduando em Medicina pela Faculdade Medicina do Sertão - FMS

EPIFANIO FERNANDES DA SILVA

Mestre em Biologia Estrutural e Funcional pela UFRN

RESUMO

A raiva é uma zoonose causada pelo vírus da espécie Rabies Vírus (RABV) e possui uma alta taxa de mortalidade em alguns países, pois não há um tratamento altamente indicado. Assim, o



Protocolo de *Milwaukee* tem sido uma alternativa utilizada, mas sua eficácia permanece duvidável. Trata-se de uma revisão integrativa com análise de artigos indexados nas bases *PubMed*, *BVS*, *SciELO*, *ScienceDirect* e *SpringerLink* no período do primeiro semestre de 2021. Os filtros e critérios de inclusão utilizados foram: (1) Adequação ao tema; (2) Artigo disponível (completo e gratuito); (3) Trabalhos dos últimos 10 anos; (4) Estudos em humanos e (5) Artigos nos idiomas inglês, português e espanhol. Os critérios de exclusão foram: (1) Trabalhos duplicados; (2) Indisponibilidade do texto (não gratuitos e/ou apenas resumos); (3) Artigos de revisão e (4) Fuga ao tema. O coeficiente de *Kappa* foi igual a 0.680. A maioria dos artigos relatou que não houve sucesso e muitos pacientes foram ao óbito e os pacientes que sobreviveram tiveram como efeito adverso sequelas neurológicas. Corroborando com a literatura, foi visto que, sintomas específicos e inespecíficos da doença estavam presentes nos pacientes analisados e muitos indivíduos submetidos ao tratamento apresentaram perda de neurônios com exames neurológicos alterados, porém, alguns sujeitos não apresentaram efeitos adversos à terapêutica. Portanto, a resolutividade do Protocolo de *Milwaukee* foi baixa e sequelas neurológicas estiveram presentes. Entretanto, pela ausência de outra terapêutica mais eficaz e relatos de cura em alguns pacientes, mais estudos são necessários.

Palavras-chave: Vírus da raiva; Protocolo de tratamento; Manifestações neurológicas.

ABSTRACT

Rabies is a zoonosis caused by the Rabies Virus (RABV) and has a high mortality rate in some countries, as there is no highly indicated treatment. Thus, the Milwaukee Protocol has been a used alternative, but its effectiveness remains doubtful. This is an integrative review with analysis of articles indexed in PubMed, VHL, SciELO, ScienceDirect and SpringerLink in the first half of 2021. The filters and inclusion criteria used were: (1) Adequacy to the theme; (2) Article available (complete and free); (3) Works from the last 10 years; (4) Studies in humans and (5) Articles in English, Portuguese and Spanish. The exclusion criteria were: (1) Duplicate works; (2) Text unavailability (not free and/or summarized only); (3) Review articles and (4) Escape from the topic. The Kappa coefficient was equal to 0.680. Most articles reported that there was no success and many patients died and the patients who survived had neurological sequelae as an adverse effect. Corroborating with the literature, it was seen that specific and non-specific symptoms of the disease were present in the patients analyzed and many individuals undergoing treatment presented loss of neurons with altered neurological exams. Although some subjects did not experience adverse effects to therapy. Therefore, the resolution of the Milwaukee Protocol was low and neurological sequelae were present. However, due to the absence of other more effective therapy and reports of cure in some patients, further studies are needed.

Keywords: Rabies virus; Treatment protocol; Neurological manifestations.

1. INTRODUÇÃO

A raiva se caracteriza como uma encefalite infecciosa aguda e também como uma zoonose. Comumente causada por um vírus do gênero *Lyssavirus* e de espécie *Rabies virus* (RABV), seu principal meio de transmissão se dá pela mordedura, arranhadura e lambedura de animais infectados — geralmente cães e gatos no ciclo urbano e morcegos no ciclo silvestre -



em pele ou mucosa dos seres humanos (1). A raiva é enzoótica em todo o globo, afetando quase todos os continentes, exceto a Antártica, sendo mais presente em países desenvolvidos que não conseguiram frear os ciclos do vírus e em países em desenvolvimento (2). No Brasil, sua incidência diminuiu entre 2006 e 2017 e quase metade dos casos registrados estavam relacionados à transmissão por animais silvestres (3).

A raiva apresenta uma taxa de mortalidade alta, sendo um problema de saúde pública mundial (2). Essa doença apresenta 2 formas clínicas: (1) Raiva clássica ou encefalítica e (2) Raiva parálitica. A raiva clássica é responsável por 80% dos casos de raiva e a encefalite por raiva é quase universalmente fatal, sendo a terapia apenas um paliativo. Os sintomas da fase prodromica são: febre, dor de cabeça e fraqueza ou desconforto geral. Porém, outras manifestações clínicas surgem na fase específica da doença, como: insônia, ansiedade, confusão, paralisia leve ou parcial, excitação, alucinações, agitação, hipersalivação, dificuldade em engolir e hidrofobia (4). Destes, destacam-se os sinais neurológicos (parestesia, paresia e paralisia) e hidrofobia (1).

Ainda não existe um tratamento padrão-ouro para a raiva, mas em 2004, nos Estados Unidos, foi relatado o primeiro caso de uma sobrevivente, não vacinada, que foi tratada por meio do Protocolo de *Milwaukee*, um experimento terapêutico regido por antivirais e sedação profunda (5), que ainda é controverso nos dias atuais. Este protocolo de tratamento está recomendado para todo paciente com suspeita clínica de raiva — com os sintomas de fase prodromica e específica supracitados — e que tenha vínculo epidemiológico e profilaxia antirrábica inadequada, com o objetivo de reduzir a mortalidade dessa doença (6). Atualmente, drogas antivirais que visam inibir a replicação viral são um componente importante da terapia combinada para raiva e os agentes atualmente disponíveis são a cetamina e o midazolam (7).

Desde o primeiro relato, na literatura internacional, de cura da raiva em uma paciente que não recebeu vacina usando o protocolo de Milwaukee, vários países aplicaram protocolos semelhantes para pessoas infectadas (5,6). No Brasil, a primeira cura de raiva humana ocorreu com aplicação de um protocolo de Recife baseado no modelo internacional e isso abriu novas perspectivas para o tratamento desta doença, considerada até então letal (6). Sendo assim, é de suma importância explorar essa terapia antiviral como uma possível solução para a cura dos indivíduos acometidos com o RABV, visto que ainda permanece sendo pouco estudado e aprimorado pela comunidade acadêmica e científica.

Portanto, em virtude da temática em questão representar um potencial tratamento eficaz para a raiva é primordial produzir análises mais detalhadas sobre ela. Assim, esta revisão integrativa tem como objetivos estudar a eficiência da aplicação e do uso do Protocolo de



Milwaukee no percurso clínico do tratamento de pacientes contagiados pelo vírus da raiva, além de identificar e relatar as manifestações clínicas antes e após a adoção desse método terapêutico.

2. METODOLOGIA

O presente estudo é uma Revisão Integrativa da Literatura, a qual baseia-se em um método de pesquisa pautado na síntese de variados estudos e permite o estabelecimento de conclusões gerais acerca de um tema determinado. Diante disso foram seguidas as seis etapas essenciais para a sua elaboração: delimitação da questão de pesquisa; busca nas bases literárias mediante o estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão; categorização das informações; análise crítica dos estudos selecionados; interpretação e discussão dos resultados e apresentação da síntese (8). Sendo assim, foi estabelecida a seguinte questão norteadora: “Quais os efeitos do uso do protocolo de *Milwaukee* no tratamento da raiva humana?”.

A seleção para esta revisão se deu por pares duplo cego, como indicam as recomendações PRISMA para revisões de literatura (9). Os descritores utilizados para a busca dos estudos foram “*Rabies*” e a palavra-chave “*Milwaukee*” para refinar a busca. A procura do descritor “*Rabies*” e da palavra-chave “*Milwaukee*” se deu por meio da pesquisa nas bases DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e MeSH (*Medical Subject Headings*). O operador booleano utilizado foi o AND. Dessa forma, em todas as bases de dados a seguinte combinação foi utilizada: “*Rabies AND Milwaukee*”.

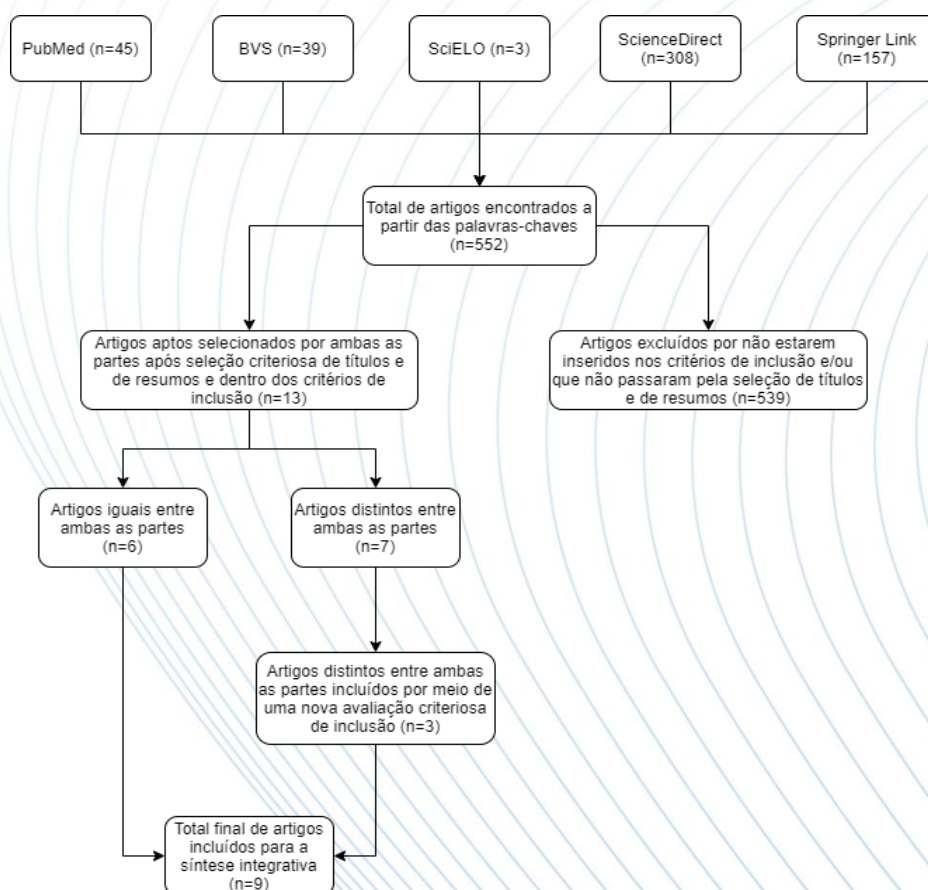
Visando uma seleção mais rigorosa dos estudos, os critérios de inclusão e filtros utilizados foram: (1) Adequação ao tema; (2) Artigo disponível (completo e gratuito); (3) Trabalhos dos últimos 10 anos; (4) Estudos em humanos e (5) Artigos nos idiomas inglês, português e espanhol. Os critérios de exclusão foram: (1) Trabalhos duplicados; (2) Indisponibilidade do texto (não gratuitos e/ou apenas resumidos); (3) Artigos de revisão e (4) Fuga ao tema proposto. As bases de dados empregadas na pesquisa foram: (1) *PubMed* (*National Library of Medicine and National Institute of Health*), BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), *SciELO* (*Scientific Electronic Library Online*), *ScienceDirect* e *Springer Link*.

Ao final do processo de seleção realizado a duplo cego, calculou-se o coeficiente de *Kappa* pelo aplicativo Bioestatística V.1.1.0, com o objetivo de avaliar o nível de concordância da seleção realizada em pares, de forma que o valor de concordância foi calculado de acordo com um método categórico (10). O valor encontrado foi de: $K = 0.680$ (concordância substancial).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Antes da aplicação dos filtros foram obtidos os seguintes resultados: 45 artigos no *PubMed*; 39 artigos na *BVS*; 3 artigos na *SciELO*; 308 artigos no *Sciencedirect* e 157 na *SpringerLink* totalizando 552 artigos. Após a aplicação dos filtros, 533 artigos foram excluídos. Os 19 restantes foram direcionados para uma leitura na íntegra por um 3º revisor. Desses, apenas 9 preencheram adequadamente todos os critérios de inclusão e foram selecionados para a análise qualitativa (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma da seleção crítica dos artigos realizada de acordo com as recomendações do protocolo PRISMA.



A partir da verificação dos estudos, visualizou-se a presença de efeitos após o tratamento da raiva em humanos, por meio do uso do Protocolo de *Milwaukee*. Os sintomas e sinais mais comuns relatados após o tratamento foram: sequelas neurológicas variadas (pupilas fixas e dilatadas, disautonomia, paralisia, parestesia, perda generalizada de neurônios, neuropatia, hemorragia cerebral e edema) citados em oito artigos (11, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 20), acidose em dois (15, 16), bloqueio cardíaco em dois (16, 17). Os que foram relatados em



apenas um trabalho foram: hiponatremia e pneumonia (17) e hipertensão (15). Dessa forma, pode-se ver que mesmo com a aplicação do protocolo, houve progressão dos sintomas neurológicos nos pacientes, não havendo interrupção do ciclo trópico do vírus pelo Sistema Nervoso Central na maioria dos casos.

No tocante à eficácia do tratamento da raiva humana utilizando o Protocolo de *Milwaukee*, constatou-se nos estudos (11, 12, 15, 16, 17, 19, 20) que na maior parte dos casos (79,48%) não houve melhora da evolução clínica dos pacientes e, em concordância a isso, houve uma progressão da doença, causando, por conseguinte, a morte dos enfermos. Desse modo, dos oito documentos selecionados para estudo, apenas quatro (13, 14, 18, 20) relataram no mínimo um sobrevivente com a adoção do Protocolo de *Milwaukee* no tratamento, apresentando, efetividade nesses casos. Quanto aos seis trabalhos (11, 12, 15, 16, 17, 19) que não indicaram sobreviventes, todos foram conclusivos sobre a ineficácia do uso do protocolo.

O Protocolo de *Milwaukee* evoluiu ao longo dos anos. Suas premissas originais, no entanto, permanecem inalteradas. Em primeiro lugar, a infecção por raiva confere pouco efeito citopático viral ou imunomediado e, portanto, é teoricamente reversível. Em segundo lugar, uma resposta imune natural é suficiente para eliminar o vírus. Quatro princípios gerais orientam a terapia: (1) coma terapêutico prolongado para prevenir disautonomia com risco de vida precoce; (2) terapia antiviral; (3) profilaxia, monitoramento e tratamento do vasoespasma cerebral; e (4) evitar a profilaxia imunológica após o início dos sintomas (17).

Um paciente tratado com esse protocolo desenvolveu sequelas neurológicas que nunca foram sanadas totalmente, o que corrobora com os mesmos relatos observáveis durante o desenvolvimento desta revisão, uma vez que os doentes submetidos a esse protocolo, até mesmo os sobreviventes, adquiriram tais comprometimentos neurológicos que, em quase a totalidade dos casos, não foram solucionados (25). Consoante com outro artigo (26), um paciente canadense que foi tratado com o Protocolo de *Milwaukee* apresentou perda completa de neurônios no córtex durante a autópsia. Isso também se fez presente nas pesquisas realizadas neste trabalho, o que confirma ainda mais o tropismo do vírus com as células do sistema nervoso (1).

Sem dúvida, após o tratamento, os acometidos pela raiva mostraram um resultado neurológico favorável, o que torna-se uma surpresa, haja vista que os estudos feitos destacaram dificuldades neuronais acentuadas nos pacientes depois do tratamento com o Protocolo, sendo algo quase que irreparável (28, 29). Outrossim, sobreviventes usando o Protocolo de *Milwaukee* tiveram ótimos resultados cognitivos, embora metade adquiriram uma sequela motora a diplegia espástica (30). Dessa forma, essa perspectiva ainda valida as pesquisas efetuadas, haja



vista que a paralisia se consagrou como um dos três principais sintomas clínicos antes e após o tratamento utilizando o referido Protocolo (31).

Alguns pacientes morreram de raiva devido a complicações do protocolo, como vasoespasmos, diabetes insípido e distúrbios eletrolíticos, levando a arritmias e parada cardiorrespiratória (14). Muitos pacientes após a morte apresentam altos títulos de anticorpos neutralizantes do LCR, sem evidência de atividade direta do vírus no cérebro. Mesmo os pacientes que receberam tratamento e iniciaram o protocolo dentro de dois dias após o início dos sintomas morreram (14, 33). Portanto, a coleta repetitiva de eletrólitos e o Doppler transcraniano são de fundamental importância no tratamento dessa doença para que seja possível realizar um acompanhamento geral do estado do paciente (14, 31, 33, 34, 35).

Nesse contexto, conforme manda o protocolo, alguns exames devem ser realizados regularmente para avaliar a situação do paciente e a adesão ao tratamento e, nesse sentido, alterações metabólicas no líquido cefalorraquidiano, eletroencefalograma com perda de atividade, disautonomia, aumento na pressão intracraniana, pupilas dilatadas, edema cerebral e bloqueio cardíaco completo foram relatados (14, 31). Portanto, é necessário notar que a maior parte das manifestações apresentadas condizem com as análises feitas durante o prosseguimento desta revisão.

Em relação à eficácia do Protocolo de *Milwaukee*, apenas uma pequena parcela dos pacientes que foram tratados com o Protocolo sobreviveu, já durante a progressão deste artigo o mesmo também foi corroborado, sendo observado uma pouquíssima parcela de sobrevivência (27). Todavia, outro estudo apresenta quatro pacientes que adotaram o Protocolo e estes sobreviveram, estando em desacordo com o que foi visto nos outros estudos relatados, pois a sobrevivência nesse foi maior do que a relatada nos estudos anteriores (26).

Por fim, um trabalho destaca o primeiro caso que demonstra a efetividade do tratamento por meio do Protocolo de *Milwaukee*. Entretanto, fazendo jus ao que foi pesquisado nas bases de dados para esta revisão, ele relata que, após esse primeiro caso de sucesso, foi testado o mesmo tratamento em mais 26 pacientes infectados pelo vírus da raiva e em todas as tentativas não houve eficácia (26). Por conseguinte, demonstrou uma mortalidade de 100%, compatibilizando com o que foi visualizado nas pesquisas: um elevado número de óbitos que torna a pequena porção de sobrevivência quase insignificante (29).

Entretanto, é importante ressaltar informações sobre os pacientes infectados que sobreviveram após serem submetidos ao protocolo. Nesse contexto, o sobrevivente brasileiro recebeu 4 de 5 vacinas de Profilaxia Pós-Exposição (PEP) recomendadas antes dos sintomas e não apresentou nenhuma infecção bacteriana secundária associada (17). Outro artigo



mencionou que o sobrevivente que não apresentou nenhuma sequela neurológica também fez uso da vacina (7). Além disso, as variabilidades genéticas no hospedeiro e na virulência do vírus provavelmente contribuem para a sobrevivência (17), sugerindo que a aplicação do Protocolo de *Milwaukee* pode ter mais sucesso em subgrupos específicos de pacientes e, quando considerado em conjunto com outros casos nos quais protocolo supracitado foi aplicado uma resposta imunológica precoce pode estar melhor correlacionada com a sobrevivência (17). Ademais, deve-se pontuar que os cuidados de suporte agressivos resultaram em tempos de sobrevivência mais longos e, conseqüentemente, em uma riqueza de dados clínicos e laboratoriais, ajudando a compreender melhor a história natural da raiva e a desenvolver questões específicas sobre sua fisiopatologia (17, 23).

4. CONCLUSÃO

Os efeitos observados antes e após a aplicação do protocolo nos faz interpretar e confirmar a propensão do vírus da raiva em infectar as células nervosas e que o protocolo, na maioria dos casos, não conseguiu barrar a disseminação do vírus ao ponto de evitar as sequelas neurológicas, ocasionando evidências clínicas nefastas. Embora o Protocolo de Milwaukee tenha demonstrado baixa efetividade na maioria dos casos, não se pode negar que os relatos de sobreviventes com sequelas leves ou até mesmo sem sequelas após o curso do tratamento. Contudo, é preciso ter cautela no momento em que se decide aderir a essa intervenção, pois até este momento esse regulamento é apenas um método opcional em busca da cura da raiva, não se estabelecendo oficialmente e esses casos de sobreviventes ainda precisam de uma melhor investigação.

Por fim, estudos sobre a variabilidade genética dos infectados e do vírus, variância na PEP, diferenças relacionadas aos medicamentos antivirais aplicados e frequência de realização de exames e controle de eletrólitos dos pacientes são necessários para entender a efetividade do protocolo em diferentes casos. Dessa forma, sob uma ótica no futuro, o Protocolo de *Milwaukee* deve ser estudado de forma sistematizada pela academia científica, a fim de detectar os pontos positivos da aplicação do protocolo para que seja estabelecido um método confiável a ser aplicado na maior parte dos casos de infecção, deixando de ser controverso.

**REFERÊNCIAS**

Abdumoghni RT, Al-Ward AH, Al-Moayed KA, Al-Amad MA, Khader YS. **Incidência, tendência e mortalidade da exposição humana à raiva no Iêmen, 2011-2017: Estudo observacional.** JMIR saúde pública e vigilância. 2021; 7 (6): e27623-e.

Appolinario CM, Jackson AC. **Terapia antiviral para raiva humana.** Antivir Ther. 2015; 20 (1): 1-10.

Aramburo A, Willoughby RE, Bollen AW, Glaser CA, Hsieh CJ, Davis SL, et al. **Falha do Protocolo de Milwaukee em uma Criança com Raiva.** Doenças Infecciosas Clínicas. 2011; 53 (6): 572-4.

Blanpied TA, Clarke RJ, Johnson JW. **A amantadina inibe os receptores NMDA ao acelerar o fechamento do canal durante o bloqueio do canal.** J Neurosci. 2005; 25 (13): 3312–3322.

Caicedo Y, Paez A, Kuzmin I, Niezgodna M, Orciari LA, Yager PA, et al. **Virologia, imunologia e patologia da raiva humana durante o tratamento.** Pediatr Infect Dis J. 2015; 34 (5): 520-8.

Christianson JA, Davis BM. **The Role of Visceral Afferents in Disease.** In: Kruger L, Light AR, editores. *Translational Pain Research: From Mouse to Man.* Boca Raton, FL: CRC Press / Taylor & Francis; 2010. pp. 1–34.

De Souza A, Madhusudana SN. **Sobrevivência de encefalite por raiva.** Jornal das Ciências Neurológicas. 2014; 339 (1): 8-14.

Dhayhi NS, Arishi HM, Ibrahim AYA, Allah MBK, Hawas AM, Alqasmi H, et al. **Primeiro caso confirmado de raiva humana local na Arábia Saudita.** Int J Infect Dis. 2019; 87: 117-8.

Du Pont V, Plemper RK, Schnell MJ. **Status da terapêutica antiviral contra o vírus da raiva e lyssavírus emergentes relacionados.** Opinião Atual em Virologia. 2019; 35: 1-13.

El-Sayed A. **Avanços na profilaxia e tratamento da raiva com ênfase nos mecanismos de resposta imunológica.** Int J Vet Sci Med. 2018; 6 (1): 8–15.

Epidemiológica DdV. **Protocolo para tratamento de raiva humana no Brasil.** Epidemiologia e Serviços de Saúde. 2009; 18: 385-94.

Feder HM, Petersen BW, Robertson KL, Rupprecht CE. **Raiva: ainda uma doença uniformemente fatal?** Ocorrência histórica, tendências epidemiológicas e mudanças de paradigma. Relatórios atuais de doenças infecciosas. 2012; 14 (4): 408-22.

Fooks AR, Banyard AC, Horton DL, Johnson N, McElhinney LM, Jackson AC. **Situação atual da raiva e perspectivas de eliminação.** The Lancet. 2014; 384 (9951): 1389-99.



Galvão TF, Pansani TSA, Harrad D. **Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises:** A recomendação PRISMA. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2015;24:335-342.

Jackson AC. **Abordagens atuais e futuras para a terapia da raiva humana.** *Antiviral Research*. 2013; 99 (1): 61-7.

Jackson AC (2014) **Rabies: Neurology.** Em: Bentivoglio M., Cavalheiro E., Kristensson K., Patel N. (eds) *Neglected Tropical Diseases and Conditions of the Nervous System*. Springer, New York, NY.

Jackson AC. **Raiva humana:** uma atualização de 2016. *Relatórios atuais de doenças infecciosas*. 2016; 18 (11): 38.

Jackson, Alan C. **Atualização sobre a patogênese da raiva.** *Revista Pan-Amazônica de Saúde*. 2010;1(1):167-172.

Lampejo T, Bruce M, Teall A, Dall'Antonia M, Crawley-Boevey E, Grant P, et al. **Cuidando de um paciente com raiva: implicações do protocolo de Milwaukee para o controle de infecção e medidas de saúde pública.** *Journal of Hospital Infection*. 2017; 96 (4): 385-91.

Landis JR, Koch GG. **The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data.** *Biometrics*. 1977;33(1):159-174.

Ledesma LA, Lemos ERS, Horta MA. **Comparando protocolos clínicos para o tratamento da raiva humana: o protocolo de Milwaukee e o protocolo brasileiro (Recife).** *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020; 53: e20200352.

Lu A, Shah P, Shen P, Lee P, Nidecker AE, Nundkumar A, et al. **Evolução temporal na ressonância magnética de sucesso no tratamento da raiva.** *Clinical Imaging*. 2015; 39 (5): 893-6.

Mendes KDS, Silveira RCdCP, Galvão CM. **Revisão integrativa:** método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto - Enfermagem*. 2008;17:758-64.

Ministério da Saúde (BR). **Protocolo de Tratamento de Raiva Humana no Brasil.** Brasília (DF); 2011.

Nat A, Nat A, Sharma A, Pothineni A, Amzuta I. **Olhando além do Protocolo de Milwaukee.** *Peito*. 2014; 145 (3, Suplemento): 117A.

Pathak S, Horton DL, Lucas S, Brown D, Quaderi S, Polhill S, et al. **Diagnóstico, manejo e achados post mortem de um caso humano de raiva importado da Índia para o Reino Unido:** relato de caso. *Virology*. 2014; 11: 63.

Singh R, Singh KP, Cherian S, Saminathan M, Kapoor S, Manjunatha GB, et al. **Raiva - epidemiologia, patogênese, questões de saúde pública e avanços no diagnóstico e controle:** uma revisão abrangente. *Vet Q*. 2017; 37 (1): 212-251.



Tavares W, Marinho LAC. **Rotinas de Diagnóstico e Tratamento das Doenças Infecciosas e Parasitárias**. Brasil: Atheneu; 2015.

Ugolini G, Hemachudha T. **Rabies: changing prophylaxis and new insights in pathophysiology**. *Curr Opin Infect Dis*. 2018;31(1):93-101.

Vargas A, Romano APM, Merchán-Hamann E. **Raiva humana no Brasil: estudo descritivo, 2000-2017**. *Rev. Epidemiol. Serv. Saúde*. 2019; 28(2):1-9.

Veronesi-Focaccia. **Tratado de Infectologia**. Brasil: Atheneu; 2015.

Wiedeman J, Plant J, Glaser C, Messenger S, Wadford D, Sheriff H, et al. **Recovery of a Patient from Clinical Rabies** — California, 2011. *MMWR*. 61(04);61-65.

Wilde H, Hemachudha T. **O “Protocolo de Milwaukee” para o tratamento da raiva humana não é mais válido**. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2015; 34 (6).

Willoughby RE, Jr. **Raiva: Infecção Humana Rara - Perguntas Comuns**. *Infect Dis Clin North Am*. 2015; 29 (4): 637-50.

Willoughby RE, Tieves KS, Hoffman GM, Ghanayem NS, Amlie-Lefond CM, Schwabe MJ, et al. **Sobrevivência após tratamento da raiva com indução do coma**. *N Engl J Med*. 2005; 352 (24): 2508–2514.